



# Vers la synthèse énantiosélective du Dolabélide C.

Aurélie Vincent

## ► To cite this version:

Aurélie Vincent. Vers la synthèse énantiosélective du Dolabélide C.. Génie chimique. Ecole Polytechnique X, 2006. Français. NNT : . pastel-00002092

**HAL Id: pastel-00002092**

**<https://pastel.archives-ouvertes.fr/pastel-00002092>**

Submitted on 28 Jul 2010

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

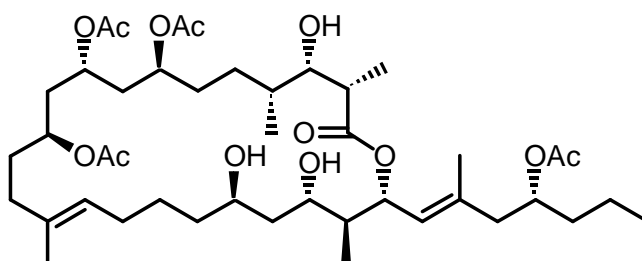
L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

# THESE

présentée pour obtenir le grade de  
DOCTEUR de l'ÉCOLE POLYTECHNIQUE  
spécialité : Chimie Organique

par  
Aurélie VINCENT

## Vers la synthèse énantiosélective du Dolabélide C



Soutenue le 8 décembre 2006 devant le jury composé de :

Véronique BELLOSTA  
Jean-Marc CAMPAGNE  
Ange PANCRAZI  
Cyrille KOUKLOVSKY  
Joëlle PRUNET

Rapporteur  
Rapporteur  
Examineur  
Examineur  
Directeur de thèse



## REMERCIEMENTS

Ce travail a été réalisé au laboratoire DCSO de l'école Polytechnique et je voudrais remercier tous ceux qui ont été associé de près ou de loin à ces quatre années de recherche.

Je voudrais tout d'abord adresser mes remerciements aux membres du jury : **madame Véronique Bellosta, messieurs Jean-Marc Campagne, Ange Pancrazi et Cyrille Kouklovsky** pour avoir accepté de juger mon travail. Je vous remercie également pour vos conseils et remarques pertinentes concernant mon manuscrit.

Mes remerciements s'adressent également à l'école Polytechnique et à la Délégation Générale de l'Armement qui a financé ces travaux pendant trois ans.

J'aimerais ensuite remercier chaleureusement le professeur **Samir Zard** qui m'a accueillie au DCSO et qui m'a permis de passer ces quatre années de recherche dans d'excellentes conditions. Longue vie au plus sympa des labos !

Je remercie vivement le docteur **Joëlle Prunet** qui a encadré mon DEA et ma thèse pendant quatre ans. Un grand merci pour ton soutien, ta confiance et ta franchise ainsi que pour la grande autonomie que tu m'as laissée dans la réalisation de ces travaux. Merci de m'avoir accordé une « trêve » de quatre mois pour partir à Bâle chez Hoffmann-La Roche. Je garderai un très bon souvenir de la synthèse totale (une véritable école de la vie !) et j'espère bien qu'on va vite en finir avec ce dolabélide C !!

Bien sûr cette synthèse du dolabélide C n'existerait pas sans le travail formidable (si, si, même si tu n'as pas toujours eu 90% de rendement !) réalisé par le docteur **Laurence Grimaud** avant moi. Elle a essuyé les plâtres et m'a permis d'optimiser efficacement la synthèse. Merci mille fois d'avoir « assuré les arrières », merci pour tes encouragements, ta présence discrète mais au combien efficace et ton aide précieuse dans la rédaction et la préparation de ma soutenance.

Un grand merci au docteur **Fabien Gagosz**, réservoir d'idées en tous genres, pour de nombreuses discussions enrichissantes... Y a pas à dire, ça bouillonne là-dedans !! A quand une réaction catalysée par l'or dans la synthèse du dolabélide ??

Je n'oublie pas non plus **Brigitte**, dite « Bridget », notre secrétaire de choc, efficace dans toutes les situations ! Y a pas plus rapide pour te poster ton p'tit courrier, t'envoyer ses dates de vacances par mail ou encore rigoler quand tu expliques un nouveau mot français à Xavi !... Quand tu en as marre de la chimie, y a qu'à traverser le couloir pour te poser dans

son bureau et être au courant de tous les potins du labo ! Brigitte, t'aurais pas besoin d'une serveuse aimable et bien élevée pour ton salon de thé ?

J'ai aussi beaucoup profité de l'aide précieuse du docteur **François Mercier**, du laboratoire DCPH, pour la mise au point des réactions d'hydrogénation asymétrique sous atmosphère d'hydrogène. Je le remercie de m'avoir consacré du temps.

Évidemment il me faut aussi remercier notre **JPP** national (pas le footballeur, l'autre !) dont l'expérience et la patience m'ont été très utiles !! Besoin d'une séparation sur colonne chirale ? On n'a pas de colonne préparative ? Tu as 20 mg de produit après 17 étapes et c'est ton produit final ? Les 2 dias cospotent en plaque et tu ne sais pas du tout comment les séparer ? Pas de problème, JP s'en charge ! Quelle aventure, avec peu de moyens, et pourtant tu as réussi ! Merci à notre champion de l'HPLC ! Et ne change rien à tes déguisements, ils sont top moumoute... Je veux la même chemise !

Il me reste maintenant à remercier la bande de moules du DCSO (A taaaaable !..).

Je commencerais par le meilleur des labos, le *labo 4*... (quoique ces derniers temps, y a un peu de laisser-aller côté rangement, enfin ! ;-)). J'y ai passé quatre années formidables, et je le dois à mes deux complices et amis, **Lulu et Xavi** : fou rires permanents, blaguounettes à gogo (Xavi il aime pas nos farces avec les chips !), épanouissement intellectuel (alors Xavi, on va te mimer la grâce; tu vois ça c'est un homard...) et musical ('youyou' des Stones; RFM la radio des années 80 à aujourd'hui), bonnes odeurs (Lucie, ça pue tes xanthates ; Xavi : hein ? moi je sens rien !), pétages de câble (Xavi, t'arrête de casser les tubes de colonnes !!!!), rangement (avec Xavi, y a plus un tiroir entrouvert !), multisport (Lulu, c'est quand que tu les laves tes affaires ?? t'as encore perdu ton gel douche ??), standard téléphonique (allô, oui Pierre, je te passe Lucie) et un peu de travail quand même... Mille mercis à vous 2 pour tout ça et pour le reste ! RDV à Barcelona ou à...Aneth !

Le labo 4 ce fut aussi : **Gilou le déjanté** (qui part aux toilettes avec 3 publis sous le bras !), **Mickaël l'engliche** (Lucie t'as compris ce qu'il a dit ? non ? moi non plus...), la p'tite **Delphine** (petite mais costaud, comme les pimousses !! bises à ta petite famille pas si petite que ça d'ailleurs...) et **Shuji** (yeh, yeh).

Aujourd'hui la « nouvelle génération » a repris le flambeau... Je souhaite bon courage à **Cong** pour terminer la synthèse du Taxol en 19 étapes avec 20% de rendement ! Allez faut y croire, tu vas tous les bluffer ! Encore merci pour ta super prestation de Marilyn qui restera dans les annales du DCSO ! Quand on voit Cong, c'est que **Raph** n'est pas loin...ces deux là sont inséparables ! Débarqué du fin fond de ta Moselle (bah ui hein !) en DEA avec 2 de tension, tu as supporté « de près » mon dynamisme exubérant pendant quelques mois...bravo ! J'espère ne pas t'avoir traumatisé... Merci pour ton accent qui m'a

fait bien rire, d'avoir osé (le strip !) et pour ta façon de prendre la vie...à la coool ! Vive Gilbert Montagné, Macintosh et le Memphis ! Il me reste encore à encourager les p'tits nouveaux, Rémi et Mehdi, dans leur future carrière de grands chimistes. **Rémi** ne t'inquiète pas, si la chimie ne marche pas tu pourras toujours te recycler dans le télé-achat (notamment le produit anti verrues...) ! Quant à **Mehdi** (alias Ralph Lauren), ça m'aura fait bien plaisir de supporter tes p'tites vanes quelques semaines...elles sont presque aussi nulles que les miennes ! Nan mais je sais qu'au fond t'es un gentil en fait... Bon courage pour finir la synthèse du dolabélide C, je compte sur toi !

Tout au fond du couloir, vivent les p'tits gars et filles du *labo 5*. Je me souviendrais toujours du feu de sodium et de **Patrick** qui a fait la boulette de l'éteindre avec l'extincteur à poudre (5 jours de nettoyage intensif !)... Merci pour tes boulettes et onomatopées en tous genres ! Pour le supporter, il y avait **Dédé**, fidèle au poste ! Merci à toi pour ton amitié précieuse, ton visage si souriant, ta gentillesse, ta patience, nos soirées DVD et disco et tes photos de kangourous !! Vivement que tu rentres d'Australie ! Merci aussi à **Stef** (vive le nesquik !) et à **Jakal**, pour nos discussions « chimiques », tes nombreux conseils quand j'étais à Bâle et la relecture de mon manuscrit. Je n'oublierai pas bien sûr notre sportive du labo 5, **Julie**, qui peut vous mettre la pâtée au bad quand elle en a envie (et vous avez déjà vu Julie à la piscine sans ses lentilles ?? eh ben c'est rigolo...). Merci pour ton dynamisme, tes coups de gueule (que ça fait du bien après non ??), ta disponibilité pour la RMN et la motivation que tu mets dans tout ce que tu fais (que ça soit en chimie ou dans l'élaboration d'un spectacle !). Bon courage pour la dernière ligne droite ! Et enfin merci à **Florin** et à **Andréa**, vous allez exploser tous les records de publis avec la chimie de l'or ! Bonne continuation à vous deux dans la vie et dans la chimie.

A l'autre bout du couloir c'est le *labo 1*, le labo des courants d'air...bien pratique quand on a une Swern à évaporer ! Je voudrais tout d'abord remercier **Soizic** avec qui j'ai partagé bien plus d'aventures que la chimie ! Vive nos soirées entre filles et nos voyages autour du monde, à quand le prochain ? Allez, plus qu'un boulot à trouver pour devenir milliardaires et après c'est bon ! Je n'oublie pas non plus **Inès** (la seule fille qui a la montre de la même couleur que ses chaussettes !) tout droit venue des Canaries ! Merci pour ta bonne humeur et ton « accent des îles ». Merci aussi à **Michiel**, le plus posé des 'nollandais', pour ta gentillesse, ton français sans fautes et la visite d'Amsterdam le jour de la gay pride, un bon souvenir ! Que dire de **Nicolas**, le nouveau soleil du DCSO ? Tu reprends le flambeau de la

bonne humeur et du dynamisme et je te souhaite plein de succès et réussites dans ta vie future. Je te remercie mille fois pour ton optimisme, ta motivation sans faille, tes compliments toujours à propos (enfin je parle pour moi...), ton extrême dévouement, la course à pied où tu fais semblant de ne pas m'attendre, tes 2 pantalons d'été et d'hiver, les pisse-mémés, la carte aux trésors, le jus d'ananas et le strip-tease (t le plus bô !). Je suis fière de te compter parmi mes amis, promis t'auras un bô pestacle à ta thèse ! Je terminerai ce tour du labo 1 en souhaitant bon courage à **Mathieu** (t'as déjà vu un haricot géant avec une blouse taille S ?) pour la suite de ta thèse, et bon vent à **Can** qui retourne en Allemagne et avec qui j'ai eu plaisir à partager 3 mots en allemand...

Sur le *labo 2*, **Béa** veille avec beaucoup d'attention au bon fonctionnement de tout son petit monde ! Merci Béa pour ta gentillesse, ton rire contagieux et les milliards de choses que tu fais pour améliorer le quotidien de tout le monde au labo. Merci ensuite à **Alex**, notre mexicain qui n'a même pas un sombrero chez lui pour ta bonne humeur et ces bons moments passés en ta présence. Il y a bien sûr **Cathy** (c'est qui Catherine ? ah c'est toi ??) que je voudrais remercier pour ces 4 années de complicité. On aurait pu faire des concours de rougeur après le jogging ! Toujours motivée pour une petite soirée avec les copines, un théâtre ou une soirée disco ! Discrète mais super efficace, tu m'auras toujours impressionnée par tes connaissances en chimie et aussi par ta facilité à mettre en chanson tous les gens de ce labo !!! Tu manques déjà cruellement au DCSO... Bon séjour aux States ! Merci ensuite à **Aurélien** qui a non seulement fait tourner la tête à Soizic mais qui nous a tous bien fait rigoler au labo ! Toujours au courant de l'actu musicale du moment, tu es le pro des montages informatiques et téléchargements en tout genre ! Merci aussi à **Célia**, à **Thomas** pour sa résolution éclair de n'importe quel problème informatique (et ses petites vanes à la noix... même pas mal !) et bon courage à **Igor** dans sa future carrière de chimiste (merci aussi pour ta grande motivation dans la réalisation des spectacles DCSO !!).

Je terminerai mon tour du DCSO par le *labo 3* où pendant quelques années, Dalida a cassé les oreilles de bien des gens ! Eh oui, **Myriem** (celle qui t'encastre ses ongles dans la main au Jungle Speed...) régnait en maître sur la programmation musicale du labo...et en a traumatisé plus d'un avec son caractère imprévisible, ses cris stridents ou son rire explosif ! Mais au moins ça mettait de l'ambiance, presque autant qu'au labo 4 ! Merci pour ce dynamisme envahissant ! Une pensée pour **Gillian**, notre petite écossaise (pas si petite d'ailleurs, elle chausse du 41 !) inséparable de la précédente, et dont je garde de supers souvenirs. Il y a aussi **Markus**,

l'as de la chimie et de la valse, qui prend ses dîners à 17h45 ! Merci pour tout ce que tu m'as appris, pour ce repas allemand que tu nous avais cuisiné (avec les agitateurs chauffants !) et pour ton style...unique ! Merci à **Julien**, le plus « hype » de nos post-docs, toujours prêt à nous faire partager son immense savoir de la chimie, ses goûts musicaux riches et variés et son inimitable façon de danser. Je n'oublie pas non plus **Dominique**, **Grégory**, **Jon** ou encore **Emilie** qui se sont succédés au labo 3 et les petits nouveaux **Diégo**, **Nahid** (et ses jolis dessins) et **Yann** (on lui doit le nettoyage intégral du labo 3, chapeau !), je vous souhaite bon courage et plein de réactions quantitatives !

Je voudrais à présent remercier chaleureusement ma famille, surtout **mes parents**, mon frère **Arnaud** et ma soeur **Angéline**. Merci pour votre soutien sans faille, vos nombreux encouragements, votre présence réconfortante et la confiance que vous m'avez accordée dans le choix de carrière que j'ai fait...

Enfin j'ai la chance d'avoir rencontré un soleil qui réchauffe l'esprit et le cœur. Merci **Patrick** pour tout ce que tu m'apportes au quotidien, pour ton optimisme inébranlable et l'affection que tu m'as toujours montrée.





# SOMMAIRE

<b>CHAPITRE I - INTRODUCTION</b>	<b>17</b>
<b>I. PRESENTATION DES DOLABELIDES</b>	<b>19</b>
<b>II. QUELQUES APPROCHES DE SYNTHÈSE DES DOLABELIDES</b>	<b>21</b>
II.1. SYNTHÈSE TOTALE DU DOLABELIDE D PAR LEIGHTON <i>ET AL</i>	21
a. Synthèse du fragment C15-C30 <b>LE2</b>	22
b. Synthèse du fragment C1-C14 <b>LE1</b>	25
c. Couplage des fragments C1-C14 <b>LE1</b> et C15-C30 <b>LE2</b>	26
II.2. SYNTHÈSE DES FRAGMENTS C1-C13, C15-C24 ET C25-C30 DES DOLABELIDES PAR GENET <i>ET AL</i>	27
a. Synthèse des fragments C15-C24 <b>GE3</b> et C25-C30 <b>GE4</b>	28
b. Synthèse d'un précurseur du fragment C1-C13 <b>GE1</b>	30
II.3. SYNTHÈSE DU FRAGMENT C1-C13 DU DOLABELIDE B PAR KECK <i>ET AL</i>	33
a. Synthèse du fragment C1-C7 <b>KE3</b>	34
b. Synthèse d'un précurseur du fragment C1-C13 <b>KE1</b>	35
c. Synthèse d'un précurseur du fragment C1-C15 <b>KE1'</b>	36
<b>III. TRAVAUX MENÉS PRÉCÉDEMMENT AU LABORATOIRE</b>	<b>37</b>
III.1. SYNTHÈSE DE 1,3-DIOLS <i>SYN</i> PAR ADDITION CONJUGUÉE SUR DES SULFONES VINYLIQUES	38
a. Synthèse des $\beta$ -hydroxysulfones	38
b. Condensation des $\beta$ -hydroxysulfones sur un composé carbonyle	40
III.2. SYNTHÈSE DE MOTIFS 1,3-DIOL <i>SYN</i> FONCTIONNALISÉS EN $\alpha$ PAR UNE DOUBLE LIAISON	41
III.3. SYNTHÈSE DE 1,3-DIOLS <i>SYN</i> PAR ADDITION CONJUGUÉE SUR DES CARBAMATES SULFONES VINYLIQUES – APPLICATION À LA SYNTHÈSE DU FRAGMENT C16-C24 DU DOLABELIDE C	43
a. Étude d'un modèle	44
b. Application à la synthèse du fragment C16-C24 <b>PR18</b>	46
<b>IV. RETROSYNTHÈSE</b>	<b>48</b>
<b>V. PRÉSENTATION DU TRAVAIL</b>	<b>49</b>

<b>I. RETROSYNTHÈSE</b>	<b>53</b>
<b>II. SYNTHÈSE DU FRAGMENT C1-C6</b>	<b>55</b>
<b>III. SYNTHÈSE DU FRAGMENT C7-C13</b>	<b>59</b>
III.1. MISE EN PLACE DU MOTIF 1,3-DIOL <i>SYN</i> PAR ADDITION CONJUGUÉE	
INTRAMOLECULAIRE	59
a. Résultats expérimentaux	59
b. Mécanisme	60
c. Sélectivité	61
III.2. SYNTHÈSE DU FRAGMENT C7-C15	62
a. Rétrosynthèse envisagée	62
b. Synthèse de l'aldéhyde <b>16</b>	62
c. Synthèse du fragment C7-C15 <b>19</b>	63
III.3. OPTIMISATION DE LA SYNTHÈSE DU FRAGMENT C7-C15	65
a. Nouvelle voie de synthèse envisagée	65
b. Synthèse de l'alcool homoallylique <b>24</b>	65
c. Métathèse croisée avec l'acrylate de méthyle	67
III.4. SYNTHÈSE DU FRAGMENT C7-C14	76
a. Dédoublage cinétique de Jacobsen	77
b. Métathèse croisée avec l'acrylate de méthyle	80
<b>IV. COUPLAGE ENTRE LES FRAGMENTS C1-C6 ET C7-C14</b>	<b>81</b>
IV.1. SÉLECTIVITÉ DE LA RÉACTION D'ALDOLISATION	81
a. Contrôle par l'aldéhyde	82
b. Contrôle par l'énolate – induction 1,5-anti	85
c. Cas de double diastéréodifférenciation	87
IV.2. PREMIERS ESSAIS D'ALDOLISATION	88
a. Avec un énolate de bore	89
b. Réaction de Mukaiyama	92
IV.3. OPTIMISATION ET APPLICATION À NOTRE SYNTHÈSE	93
a. Aldolisation de Mukaiyama	93
b. Désoxygénation de Barton-McCombie	94
<b>V. MISE EN PLACE DE L'IODURE VINYLIQUE EN C14-C15</b>	<b>98</b>
V.1. PASSAGE PAR UNE TRIPLE LIAISON TERMINALE	100
a. Utilisation du réactif d'Ohira-Bestmann	100
b. Carbométallation de Negishi	102

c. Silylcupration de l'alcyne	107
V.2. PASSAGE PAR UN ALCENE TERMINAL	109
a. Synthèse de l'alcène terminal	109
b. Métathèse croisée et synthèse du fragment C1-C15	110
<b>VI. CONCLUSION ET PERSPECTIVES</b>	<b>114</b>
 <b><u>CHAPITRE III - VERS LA SYNTHÈSE DE LA PARTIE BASSE C16-C30</u></b>	 <b><u>117</u></b>
 <b>I. OPTIMISATION DE LA PREMIERE SYNTHÈSE DU FRAGMENT C16-C24</b>	 <b>119</b>
I.1. STRATEGIE ENVISAGEE ET PREMIERS ESSAIS	119
a. Rétrosynthèse	119
b. Synthèse de l'aldéhyde <b>PR21</b>	120
c. Homoaldolisation de Hoppe	121
d. Application à la synthèse du fragment C16-C24	124
I.2. OPTIMISATION DE LA SYNTHÈSE DU FRAGMENT C16-C24	125
a. Nouvelle synthèse du fragment C16-C21	125
b. Optimisation de la réaction de Hoppe	126
<b>II. DEUXIEME SYNTHÈSE DU FRAGMENT C16-C24</b>	<b>129</b>
II.1. RETROSYNTHÈSE ENVISAGEE	129
II.2. SYNTHÈSE DU FRAGMENT C16-C21	130
a. Hydrogénation asymétrique de Noyori	130
b. Synthèse du fragment C16-C21	133
c. Autre synthèse du fragment C16-C21	134
II.3. SYNTHÈSE DU FRAGMENT C16-C24	135
a. Réaction de crotylation asymétrique	135
b. Application à la synthèse du fragment C16-C24	141
<b>III. TROISIEME SYNTHÈSE DU FRAGMENT C16-C24</b>	<b>143</b>
III.1. RETROSYNTHÈSE DU FRAGMENT C16-C30	143
III.2. COUPLAGE ENTRE L'ALDEHYDE 78 ET L'ETHYLKETONE 87	143
a. Réactions d'aldolisation utilisant des auxiliaires chiraux	144
b. Aldolisation diastéréosélective développée par Paterson	145
c. Application à la synthèse d'un précurseur du fragment C16-C24	149
III.3. SYNTHÈSE DU FRAGMENT C16-C24	150
a. Réduction du groupement carbonyle par LiBH <sub>4</sub>	150
b. Réduction du groupement carbonyle par NaBH <sub>4</sub>	151
c. Installation de la double liaison en C24	153
<b>IV. CONCLUSION ET PERSPECTIVES</b>	<b>154</b>

**CHAPITRE IV - DEPROTECTION SELECTIVE D'ETHERS BENZyliQUES**  
**AVEC LE NICKEL DE RANEY** **157**

---

<b>I. DEPROTECTION DES GROUPEMENTS PROTECTEURS DE TYPE BENZyliQUE -</b>	
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>160</b>
I.1. DEPROTECTION DES BENZYLIDENE ACETALS	160
I.2. DEPROTECTION DES ETHERS BENZyliQUES	162
<b>II. DEPROTECTION SELECTIVE D'ETHERS BENZyliQUES AVEC LE NICKEL DE RANEY</b>	<b>165</b>
II.1. PRESENCE D'UN BENZYLIDENE ACETAL MONOSUBSTITUE	165
II.2. PRESENCE D'UN BENZYLIDENE ACETAL DISUBSTITUE	166
II.3. APPLICATION A LA SYNTHSE DU DOLABELIDE C	167
II.4. LIMITES DE LA METHODOLOGIE	168
<b>III. CONCLUSION</b>	<b>170</b>

**CONCLUSION** **171**

---

**PARTIE EXPÉRIMENTALE** **177**

---

<b>I. SYNTHSE ENANTIOSELECTIVE DU FRAGMENT C1-C6</b>	<b>184</b>
<b>II. SYNTHSE RACEMIQUE DU FRAGMENT C7-C15</b>	<b>188</b>
<b>III. SYNTHSE ENANTIOSELECTIVE DU FRAGMENT C7-C14</b>	<b>195</b>
<b>IV. SYNTHSE ENANTIOSELECTIVE DU FRAGMENT C1-C15</b>	<b>203</b>
<b>V. SYNTHSE ENANTIOSELECTIVE DU FRAGMENT C1-C14 – GROUPEMENT TES</b>	<b>221</b>
<b>VI. MODELES DE VINYLSILANES ET VINYLIODES</b>	<b>226</b>
<b>VII. PREMIERE SYNTHSE ENANTIOSELECTIVE DU FRAGMENT C16-C21</b>	<b>238</b>
<b>VIII. DEUXIEME SYNTHSE ENANTIOSELECTIVE DU FRAGMENT C16-C21</b>	<b>245</b>
<b>IX. TROISIEME SYNTHSE DU FRAGMENT C16-C21</b>	<b>250</b>
<b>X. SYNTHSE ENANTIOSELECTIVE DU FRAGMENT C16-C25</b>	<b>254</b>
<b>XI. HYDROGENATION SELECTIVE EN PRESENCE DE NICKEL DE RANEY</b>	<b>262</b>

## ABBREVIATIONS

### *Molécules chimiques*

AIBN	2,2'-Azo- <i>bis</i> -isobutyronitrile
BDPP	2,4- <i>bis</i> (Diphénylphosphino)-pentane
BINAP	2,2'- <i>bis</i> (Diphénylphosphino)-1,1'-binaphthyle
COD	Cyclooctadiényle
CSA (ACS)	Acide camphresulfonique
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DCE	1,2-Dichloroéthane
DCM	Dichlorométhane
DDQ	2,3-Dichloro-5,6-dicyanobenzoquinone
DIBAL-H	Hydruure de diisobutylaluminium
DIPEA	Diisopropyléthylamine
DMAP	4-Diméthylaminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -Diméthylformamide
DMP	Périodinane de Dess-Martin
DMPU	1,3-Diméthyl-3,4,5,6-tétrahydro-2( <i>1H</i> )-pyrimidone
DMS	Sulfure de diméthyle
DMSO	Diméthylsulfoxyde
HMPT (HMPA)	Hexaméthylphosphorotriamide
IBX	Acide <i>o</i> -iodoxybenzoïque
Im	Imidazole
KHMDS	<i>bis</i> (Triméthylsilyl)amidure de potassium
LiHMDS	<i>bis</i> (Triméthylsilyl)amidure de lithium
LDA	Diisopropylamidure de lithium
<i>m</i> -CPBA	Acide 3-chloroperbenzoïque
NIS	<i>N</i> -iodosuccinimide
NMO	<i>N</i> -Oxyde de <i>N</i> -méthylmorpholine
PDC	Dichromate de pyridinium
PPTS	<i>para</i> -Toluènesulfonate de pyridinium
PTSA (APTS)	Acide <i>para</i> -toluènesulfonique
Pyr	Pyridine

Salen	<i>N,N'</i> -bis(Salicylidène)éthylènediamine
TBAI	Iodure de tétra- <i>n</i> -butylammonium
TFA	Acide trifluoroacétique
THF	Tétrahydrofurane
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tétraméthyléthylènediamine

### *Groupements chimiques*

Ac	Acétyle
Act	Groupe activant
acac	Acétylacétonate
Ar	Aryle
Bn	Benzyle
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Butyle
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -Butyle
Bz	Benzoyle
Cb	<i>N,N</i> -Diisopropylcarbamoyle
Cy	Cyclohexyle
Et	Ethyle
Het	Hétéroaryle
Ipc	Isopinocamphéyle
Me	Méthyle
Mes	Mesityle (2,4,6-triméthylphényle)
P	Groupe protecteur
Ph	Phényle
PMB	<i>para</i> -Méthoxybenzyle
<i>i</i> -Pr	Isopropyle
TBS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
TES	Triéthylsilyle
Tf	Trifluorométhanesulfonyle
TMS	Triméthylsilyle
Tol	4-Méthylphényle

## *Divers*

Aq	Aqueux
Cat.	Catalytique
$\Delta$	Reflux
de	Excès diastéréoisomérique
dr	Rapport diastéréoisomérique
ee	Excès énantiomérique
equiv	Equivalent
MS	Tamis moléculaire
Quant.	Quantitatif
rt (ta)	Température ambiante
TLC (CCM)	Chromatographie sur couche mince

## *Unités*

ppm	Partie par million
Hz	Hertz
cm	Centimètre
mol	Mole
L	Litre
g	Gramme
°C	Degré Celsius
min	Minute





## **Chapitre I**

# **Introduction**



## I. Présentation des dolabélides

Les aplysies, mollusques sans coquille dont les principales familles sont les *Aplysiomorpha*, *Nudibranchia* et *Sacoglossa*, ont déjà fourni un grand nombre de molécules biologiquement actives. En 1965, dans le cadre de la recherche de nouveaux agents antitumoraux, un vaste programme d'évaluation systématique des organismes marins a permis d'isoler les dolastatines,<sup>1</sup> peptides ou cyclopeptides, issus d'une aplysie, *Dolabella auricularia*, présente dans l'océan indien (Schéma 1).



Schéma 1 : *Dolabella auricularia*

Il s'agit de molécules possédant des propriétés antinéoplasiques intéressantes, notamment la dolastatine 10 dont le mode d'action (elle empêche la polymérisation de la tubuline) ainsi que la cytotoxicité sont comparables à ceux de la colchicine (Schéma 2).

---

<sup>1</sup> Pettit, G. R.; Kamano, Y.; Herald, C. L.; Fujii, Y.; Kizu, H.; Boyd, M. R.; Boettner, F. E.; Doubek, D. L.; Schmidt, J. M.; Chapuis, J.-C.; Michel, C. *Tetrahedron* **1993**, 49, 9151-9170.

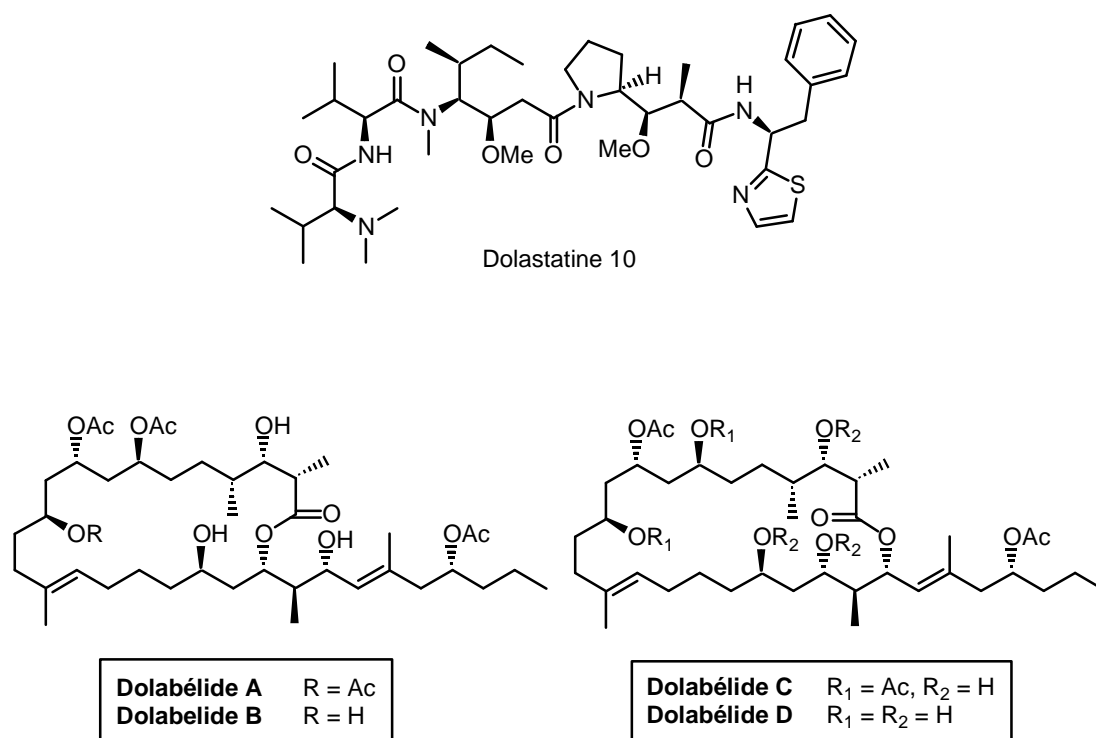


Schéma 2

En 1995, une nouvelle famille de macrolides a pu être isolée à partir de *Dolabella auricularia* provenant des eaux japonaises. Il s'agit des dolabélides dont les deux principaux représentants ont été identifiés comme étant des macrolactones à 22 chaînons, les dolabélides A et B.<sup>2</sup> Puis en 1997, ont été isolés les dolabélides C et D,<sup>3</sup> macrolides à 24 chaînons (Schéma 2).

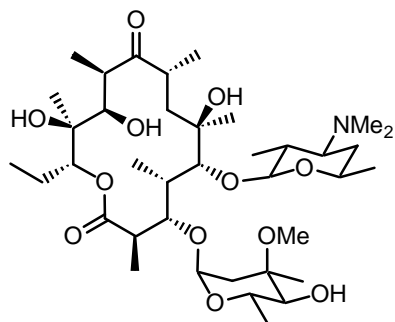
La structure de ces macrolides a été déterminée par RMN et dégradation chimique, et la configuration absolue des centres asymétriques a été attribuée d'après les différences de déplacements chimiques des deux esters de Mosher.<sup>4</sup> Il s'agit de macrolactones possédant une activité cytotoxique *in vitro* contre les cellules HeLaS<sub>3</sub> avec des IC<sub>50</sub> de 6.3, 1.3, 1.9 et 1.5 µg/mL respectivement. Peu de choses sont encore connues sur les dolabélides, mais leur structure de macrocycle polyhydroxylé peut permettre d'espérer non seulement une activité antitumorale intéressante mais également une activité antibiotique. En effet, ce squelette est proche de ceux des érythromycine, tylosine et autres antibiotiques qui font l'objet de

<sup>2</sup> Ojika, M.; Nagoya, T.; Yamada, K. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 7491-7494.

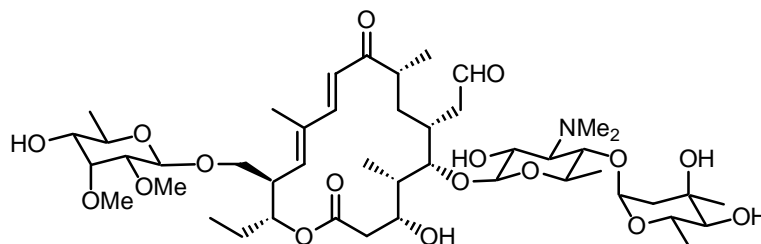
<sup>3</sup> Suenaga, K.; Nagoya, T.; Shibata, T.; Kigoshi, H.; Yamada, K. *J. Nat. Prod.* **1997**, 60, 155-157.

<sup>4</sup> Ohtani, I.; Kusumi, T.; Kashman, Y.; Kakisawa, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 4092-4096.

nombreuses recherches en raison d'une demande sans cesse croissante en ce type de molécules (Schéma 3).



**Erythromycine A**  
infections des voies respiratoires



**Tylosine**  
infections des voies respiratoires  
utilisé en médecine vétérinaire

Schéma 3 : Antibiotiques macrolides

## II. Quelques approches de synthèse des dolabélides

La structure intéressante des dolabélides, possédant 11 centres stéréogéniques dont huit sont des groupements hydroxyles ou acétyles, leur activité biologique ainsi que leur biodisponibilité limitée (99 mg de dolabélide C peuvent être isolés à partir de 138 kg – poids humide – de *Dolabella auricularia*) ont conduit plusieurs groupes à s'intéresser à la synthèse des dolabélides. A ce jour, une seule synthèse totale a été publiée.

### II.1. Synthèse totale du dolabélide D par Leighton *et al*

Récemment, le groupe de Leighton a terminé la première synthèse d'un membre de la famille des dolabélides.<sup>5</sup> Cette synthèse totale du dolabélide D repose sur le découpage en deux synthons, le fragment C1-C14 **LE1** et le fragment C15-C30 **LE2** correctement fonctionnalisés en vue d'un assemblage par estérification (C1-OH23), suivie d'une macrocyclisation par métathèse cyclisante (C14-C15) (Schéma 4).

<sup>5</sup> Park, P. K.; O'Malley, S. J.; Schmidt, D. R.; Leighton, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 2796-2797.

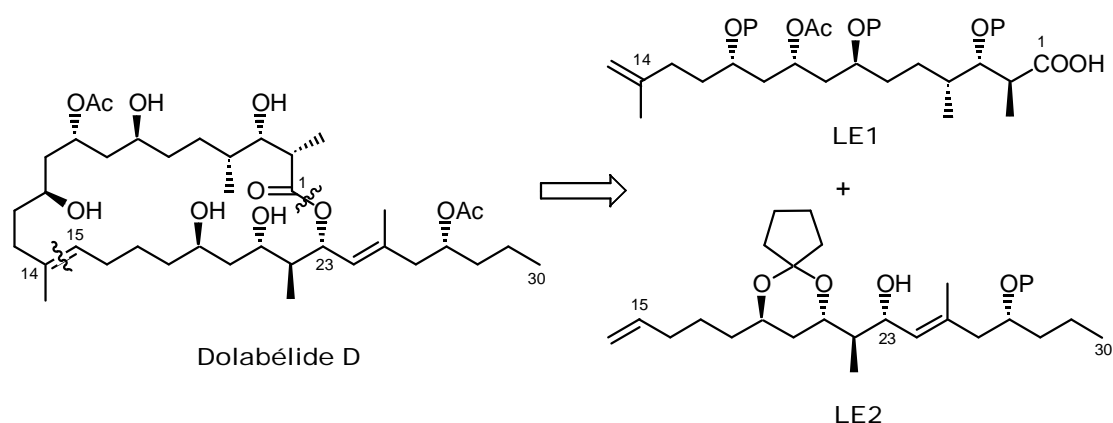


Schéma 4 : Rétrosynthèse du dolabélide D

### a. Synthèse du fragment C15-C30 **LE2**

La synthèse du fragment **LE2**<sup>6</sup> est basée sur une application de la méthodologie mise au point par Leighton *et al* pour construire des motifs 1,5-diols *syn*.<sup>7</sup>

Une réaction asymétrique d'alcoolyse de silane permet de synthétiser des silanes chiraux (Schéma 5).<sup>8</sup> Un transfert stéréospécifique de chiralité du silicium au carbone par une réaction tandem de silylformylation-allylsilylation catalysée par un complexe de rhodium<sup>9</sup> suivi d'une protodésilylation conduit ensuite au 1,5-diol *syn* correspondant.

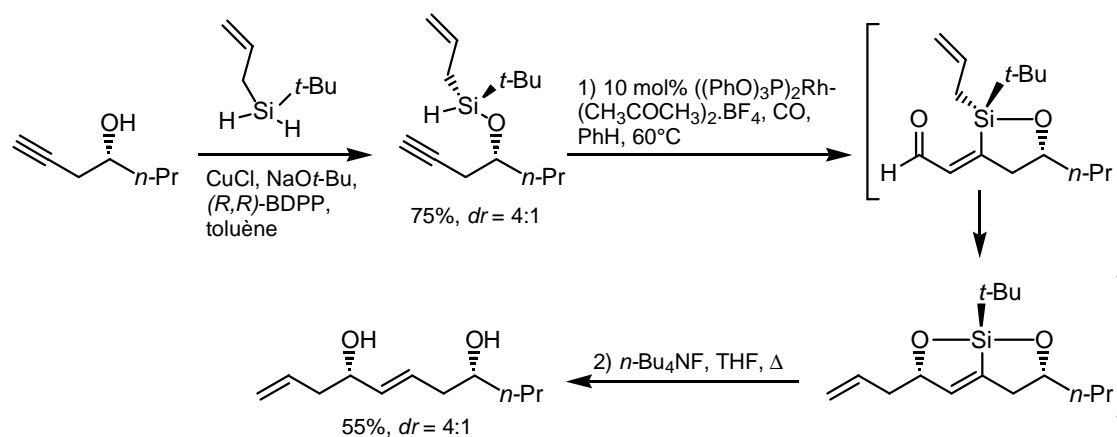


Schéma 5 : Réaction tandem de silylformylation/allylsilylation

<sup>6</sup> Schmidt, D. R.; Park, P. K.; Leighton, J. L. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3535-3537.

<sup>7</sup> O'Malley, S. J.; Leighton, J. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2915-2917.

<sup>8</sup> Schmidt, D. R.; O'Malley, S. J.; Leighton, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 1190-1191.

<sup>9</sup> Zacuto, M. J.; O'Malley, S. J.; Leighton, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 7890-7891; Zacuto, M. J.; O'Malley, S. J.; Leighton, J. L. *Tetrahedron* **2003**, 59, 8889-8900.

L'auteur suggère que l'aldéhyde intermédiaire subit une réaction d'allylsilylation non catalysée. L'atome de silicium joue le rôle d'acide de Lewis et complexe l'aldéhyde, une allylsilylation intramoléculaire conduit alors au composé recherché. Cette réaction est rendue stéréospécifique par le fait que seul le groupement allyle est transférable.

Cette séquence a été optimisée et appliquée à l'alcool **LE3** et au *tert*-butyl-*cis*-crotylsilane en présence d'un catalyseur au cuivre modifié par le (*R,R*)-2,4-bis-diphenylphosphinopentane (BDPP) (Schéma 6). Le silane **LE4**, obtenu sous forme d'un mélange 4:1 de deux diastéréoisomères, subit alors une réaction tandem de silylformylation/crotylsilylation catalysée par un complexe de rhodium suivie d'un traitement avec du méthyllithium. On obtient un mélange 4:1 de deux diastéréoisomères favorisant le 1,5-diol *syn* **LE5**. En une étape sont ainsi formés deux liaisons carbone-carbone, deux centres stéréogènes et le motif vinylsilane qui sera utilisé dans la suite de la synthèse. La protection sélective de l'alcool le moins encombré en éther triéthylsilylé conduit ensuite, après séparation des diastéréoisomères, au vinylsilane **LE6**.

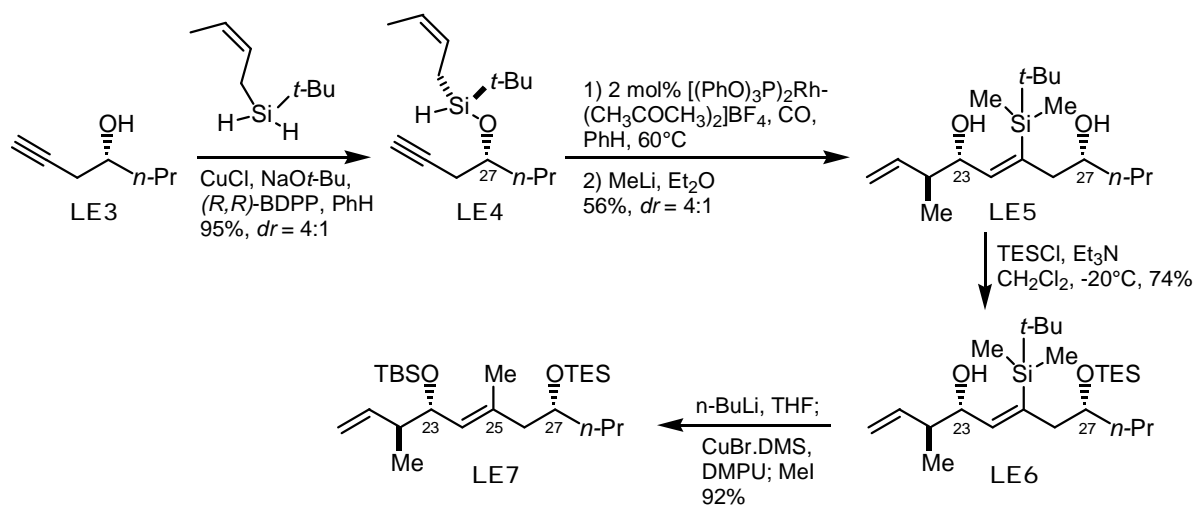


Schéma 6 : Synthèse du composé **LE7**

Afin d'installer le groupement méthyle en C25 et de protéger l'alcool en C23 par un groupement *tert*-butyldiméthylsilyle, le composé **LE6** est traité par du *n*-butyllithium suivi de l'addition de CuBr.Me<sub>2</sub>S et de DMPU. Cela entraîne une migration 1,4 de type Brook du silicium porté par le carbone sp<sup>2</sup> vers l'oxygène.<sup>10</sup> L'espèce vinylcuivrée ainsi formée est finalement alkylée par de l'iodométhane pour conduire à l'oléfine trisubstituée **LE7**. Ainsi,

<sup>10</sup> Taguchi, H.; Ghoroku, K.; Tadaki, M.; Tsubouchi, A.; Takeda, T. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3811-3814.



le groupement *tert*-butylsilane permet à la fois de former une liaison carbone-carbone et de protéger l'alcool en C23 de manière très efficace.

L'oxydation de Wacker de l'oléfine en C21 a été optimisée pour permettre l'hydrolyse simultanée du groupement protecteur triéthylsilyle sur le groupement hydroxyle en C27. L'alcool correspondant est alors acétylé pour fournir le composé **LE8** (Schéma 7).

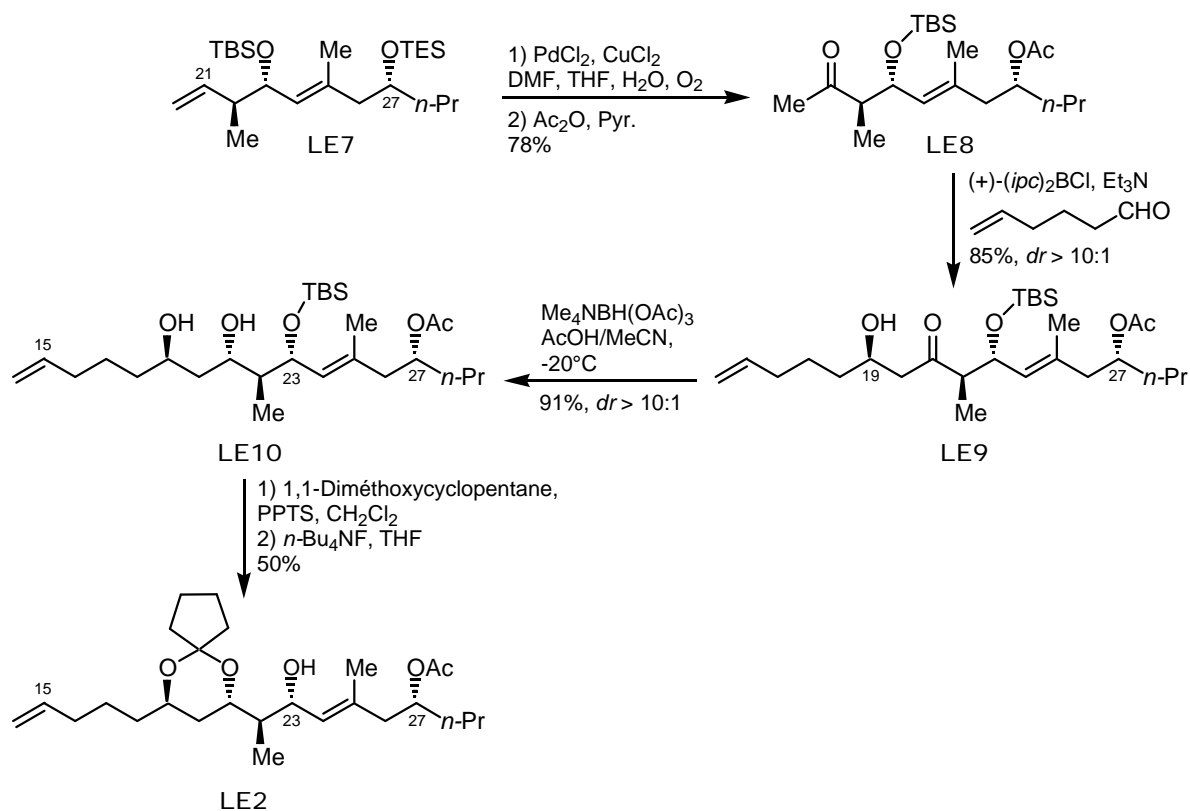


Schéma 7 : Synthèse du fragment **LE2**

Une aldolisation dans les conditions de Paterson<sup>11</sup> avec le 5-hexénal fournit ensuite l'aldol **LE9** avec une diastéréosélectivité > 10:1. La réduction diastéréosélective *anti* de la *b*-hydroxycétone **LE9** par la méthode d'Evans,<sup>12</sup> suivie de la protection du diol **LE10** en cyclopentylidène acétal et de la déprotection de l'alcool en C23 conduit finalement au fragment **LE2**.

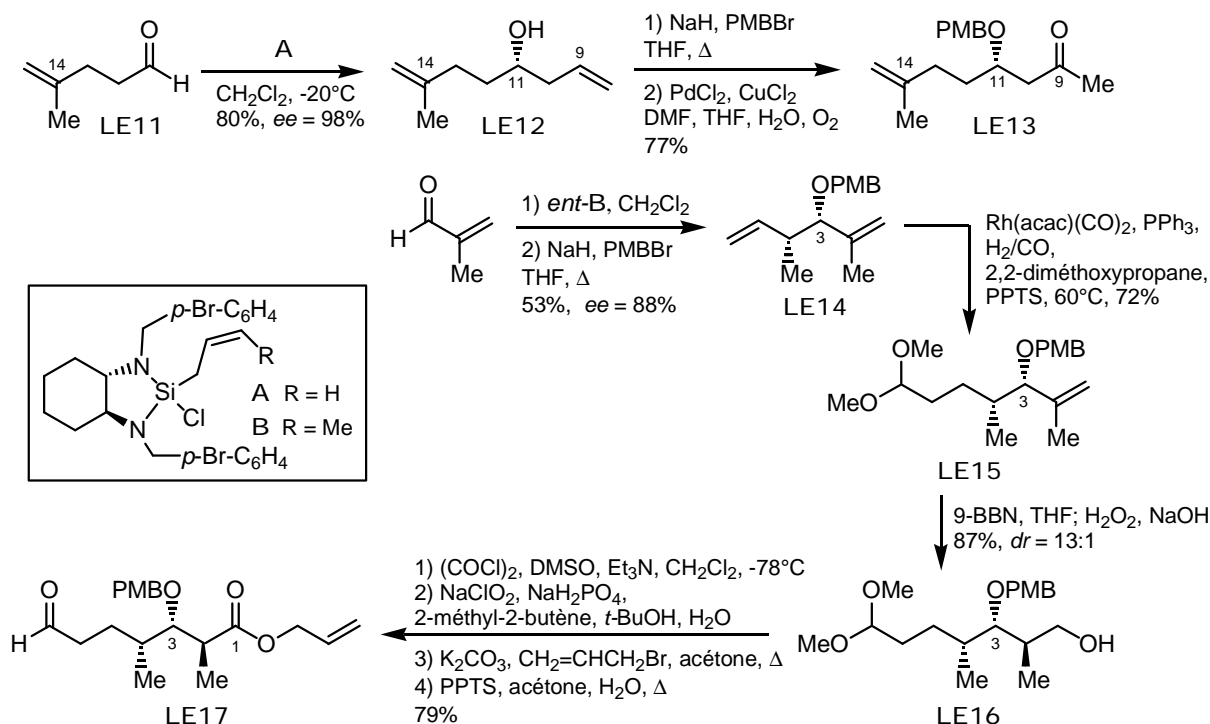
Ainsi la synthèse du fragment **LE2** a été accomplie en dix étapes avec un rendement global de 11% depuis l'alcool **LE3**.

<sup>11</sup> Paterson, I.; Goodman, J. M.; Lister, M. A.; Schumann, R. C.; McCure, C. K.; Norcross, R. D. *Tetrahedron* **1990**, 46, 4663-4684.

<sup>12</sup> Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 3560-3578.

## b. Synthèse du fragment C1-C14 LE1

L'allylation de l'aldéhyde **LE11** avec le réactif **A** récemment développé par le groupe de Leighton<sup>13</sup> permet d'obtenir l'alcool homoallylique correspondant **LE12** (Schéma 8). La protection de l'alcool en C11 suivie de l'oxydation de Wacker de l'oléfine en C9 fournit alors la cétone méthylée **LE13**.

Schéma 8 : Synthèse des composés **LE13** et **LE17**

La crotylation de la méthacroléine avec le composé *ent*-**B**<sup>14</sup> suivie de la protection de l'alcool en C3 sous forme d'éther de *para*-méthoxybenzyle conduit au composé **LE14** (Schéma 8). L'acétal **LE15** est alors obtenu par une réaction d'hydroformylation en présence de 2,2-méthoxypropane. Une hydroboration de Still-Barrish<sup>15</sup> fournit ensuite l'alcool **LE16**. L'aldéhyde **LE17** est finalement obtenu en huit étapes avec un rendement global de 26% depuis la méthacroléine.

<sup>13</sup> Kubota, K.; Leighton, J. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 946-948.

<sup>14</sup> Hackman, B. M.; Lombardi, P. J.; Leighton, J. L. *Org. Lett.* **2004**, 6, 4375-4377.

<sup>15</sup> Still, W. C.; Barrish, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 2487-2489.

Les fragments **LE13** et **LE17** sont couplés par une réaction d'aldolisation diastéréosélective<sup>16</sup> et l'aldol correspondant est obtenu avec une diastéréosélectivité > 10:1 en faveur du composé 1,5-*anti* (Schéma 9). La protection de l'alcool en C7 conduit alors au composé **LE18**. Enfin, une séquence de trois étapes de réduction diastéréosélective-acétylation-déprotection fournit le fragment **LE1**.

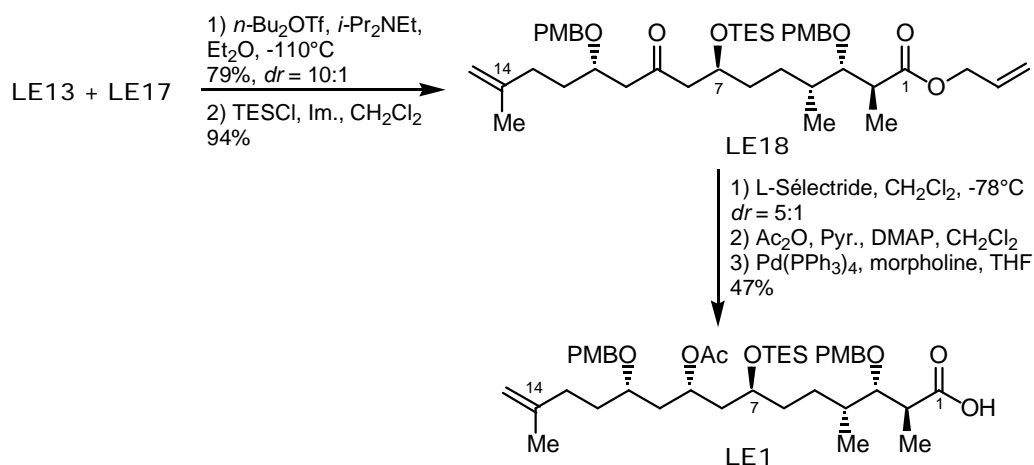


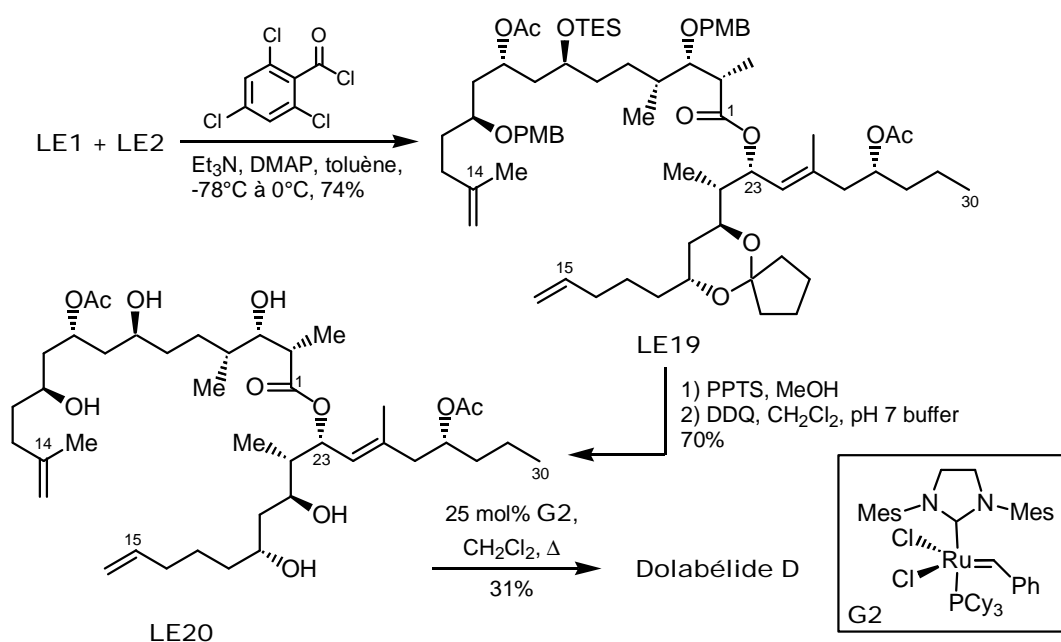
Schéma 9 : Synthèse du fragment **LE1**

Ainsi la synthèse du fragment **LE1** a été accomplie en treize étapes pour la plus longue séquence linéaire avec un rendement global de 9% depuis la méthacroléine.

### c. Couplage des fragments C1-C14 **LE1** et C15-C30 **LE2**

L'estérification de l'alcool **LE2** avec l'acide **LE1** permet d'accéder à l'ester **LE19** correspondant (Schéma 10). La méthanolyse de l'éther triéthylsilylé et du cyclopentylidène acétal est suivie de la coupure oxydante de l'éther de *para*-méthoxybenzyle pour conduire au composé **LE20**. Finalement, le dolabélide D est obtenu par une réaction de métathèse cyclisante en présence de 25 mol% de catalyseur de Grubbs de seconde génération **G2**. Malgré une mauvaise sélectivité ( $E/Z \sim 1.3:1$ ) et une grande quantité de produits secondaires, les auteurs ont isolé l'isomère *E* avec un rendement de 31%.

<sup>16</sup> Evans, D. A.; Coleman, P. J.; Côté, B. J. *Org. Chem.* **1997**, 62, 788-789.

Schéma 10 : Couplage des fragments **LE1** et **LE2**

Ainsi la synthèse totale du dolabélide D a été accomplie par le groupe de Leighton en dix-sept étapes pour la plus longue séquence linéaire depuis la méthacroléine avec un rendement global de 1,5%.

L'application de leur méthodologie basée sur une réaction asymétrique d'alcoololyse de silane et une réaction tandem de silylformylation-crotylsilylation a permis un accès rapide et efficace au composé **LE7** fonctionnalisé. En effet, il ne faut que quatorze étapes linéaires depuis l'alcool **LE3** pour accéder au dolabélide D.

## II.2. Synthèse des fragments C1-C13, C15-C24 et C25-C30 des dolabélides par Genêt *et al*

Genêt et ses collaborateurs ont développé une méthodologie basée sur l'hydrogénation asymétrique catalytique de  $\beta$ -cétoesters et  $\beta$ -hydroxycétones. Ils ont choisi de l'appliquer à la synthèse du dolabélide pour introduire la stéréosélectivité et installer les centres stéréogènes portant les groupements hydroxyles.

Dans la stratégie de rétrosynthèse envisagée par le groupe de Genêt, les dolabélides sont déconnectés en deux synthons correspondants aux fragments C1-C14 et C15-C30 du produit naturel (Schéma 11). L'alcène trisubstitué C14-C15 pourrait être obtenu par une

oléfination de Julia « one-pot » entre un aldéhyde en C15 et un sulfonyle de benzothiazole en C14 ou par une réaction de Wittig entre une cétone en C14 et un sel de phosphonium en C15. Une macrolactonisation (C1-C21 ou C23) viendrait ensuite fermer le cycle.

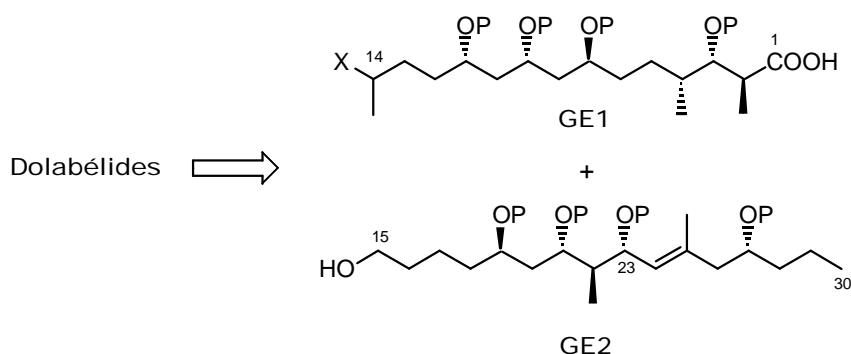


Schéma 11 : Rétrosynthèse des dolabélides

### a. Synthèse des fragments C15-C24 **GE3** et C25-C30 **GE4**

Le fragment **GE2** est déconnecté au niveau de l'oléfine trisubstituée C24-C25 (Schéma 12).<sup>17</sup> Une réaction de Horner-Wadsworth-Emmons entre le **b**-cétophosphonate **GE3** et la cétone **GE4**, suivie de la réduction stéréosélective de la cétone en C23 conduirait alors au fragment C15-C30.

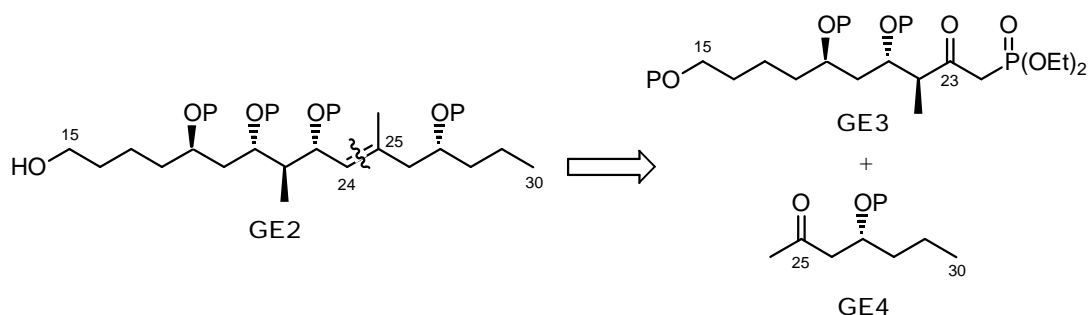


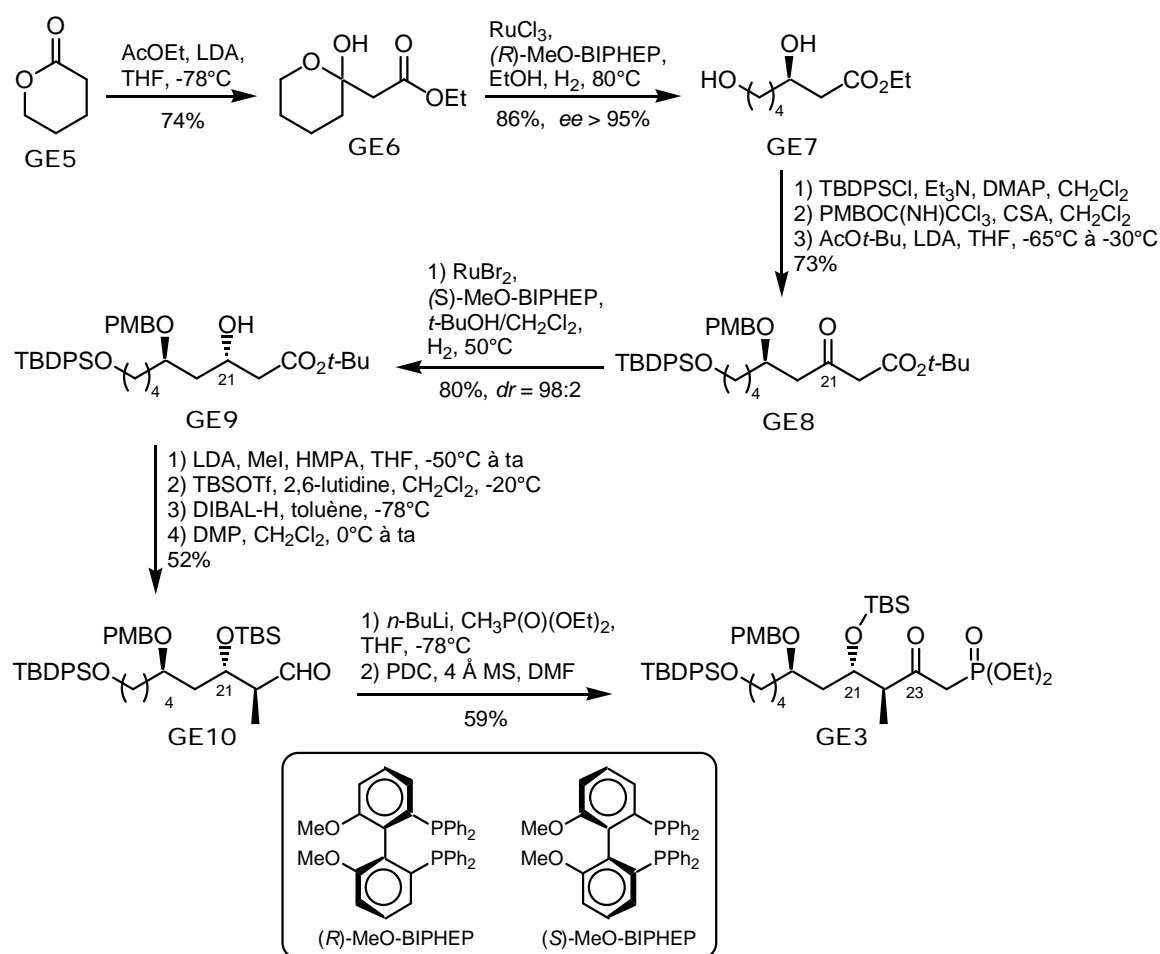
Schéma 12 : Rétrosynthèse du fragment **GE2**

#### ► Synthèse du fragment C15-C24 **GE3**

La synthèse du fragment **GE3** commence par l'addition de l'énolate lithié de l'acétate d'éthyle sur la  $\delta$ -valérolactone **GE5** pour conduire à l'hémicétal cyclique **GE6** (Schéma 13). Celui-ci subit une hydrogénation asymétrique catalysée par  $\text{RuCl}_3$  en présence

<sup>17</sup> Desroy, N.; Le Roux, R.; Phansavath, P.; Chiummiento, L.; Bonini, C.; Genêt, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 1763-1766.

de (*R*)-MeO-BIPHEP. Le complexe chiral ruthénium-diphosphine est préparé *in situ* à partir de RuCl<sub>3</sub> anhydre selon une procédure développée par le groupe.<sup>18</sup> Le diol **GE7**, obtenu avec un excès énantiomérique de 95%, est alors doublement protégé. Une extension de chaîne avec l'énolate lithié de l'acétate de *tert*-butyle fournit ensuite le *b*-cétoester **GE8**. Une seconde hydrogénation asymétrique de la cétone en C21 est réalisée avec le complexe chiral (*S*)-MeO-BIPHEP)RuBr<sub>2</sub> préparé *in situ* à partir du (COD)Ru(2-méthylallyl)<sub>2</sub> commercial.<sup>19</sup> Le β-hydroxyester **GE9** est obtenu avec un excès diastéréoisomérique de 96%.

Schéma 13 : Synthèse du fragment **GE3**

Une méthylation diastéréosélective de Frater en C22 suivie d'une protection de l'alcool en C21 et d'une séquence de réduction-oxydation de l'ester en C23 conduit à

<sup>18</sup> Madec, J.; Pfister, X.; Phansavath, P.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P. *Tetrahedron* **2001**, 57, 2563-2568.

<sup>19</sup> Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P. *J. Organomet. Chem.* **1998**, 567, 163-171.

l'aldéhyde **GE10**. Finalement, l'addition du diéthylméthyle phosphonate lithié suivie de l'oxydation du  $\beta$ -hydroxy phosphonate résultant termine la synthèse du fragment **GE3** en douze étapes avec un rendement global de 11%.

#### ► Synthèse du fragment C25-C30 **GE4**

La synthèse du fragment **GE4** est réalisée en cinq étapes avec un rendement global de 48% à partir du composé **GE11**, obtenu par époxydation asymétrique de Sharpless du (*E*)-2-pentén-1-ol (Schéma 14).<sup>20</sup>

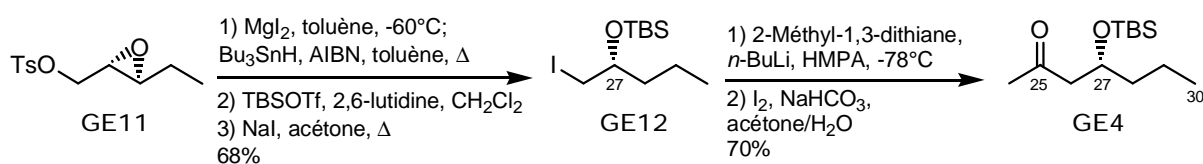


Schéma 14: Synthèse du fragment **GE4**

Malheureusement, les premiers essais de couplage des fragments C15-C24 **GE3** et C25-C30 **GE4** par une réaction de Horner-Wadsworth-Emmons dans les conditions habituelles (NaH, THF) ont principalement favorisé une réaction parasite de  $\beta$ -élimination sur le composé **GE4** conduisant à la 3-heptén-2-one. Aucun autre résultat n'a été publié sur cette synthèse.

#### b. Synthèse d'un précurseur du fragment C1-C13 **GE1**

Le fragment **GE1** est déconnecté au niveau de la liaison C5-C6 (Schéma 15).<sup>21</sup>

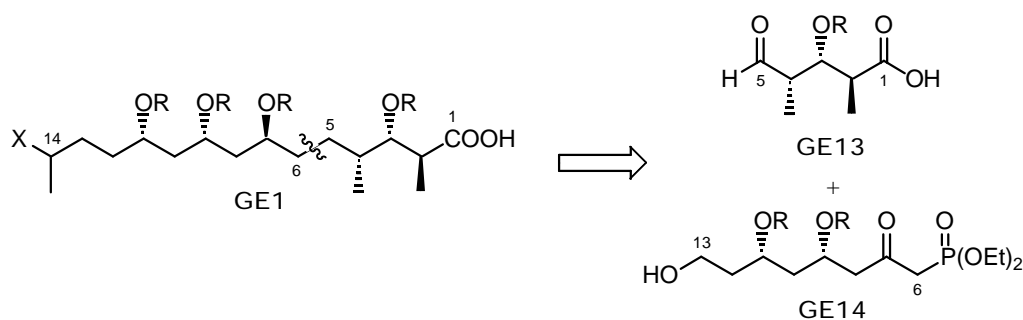


Schéma 15 : Rétrosynthèse du fragment **GE1**

<sup>20</sup> Wershofen, S.; Claben, A.; Scharf, H.-D. *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 9-18.

<sup>21</sup> Le Roux, R.; Desroy, N.; Phansavath, P.; Genêt, J.-P. *Synlett* **2005**, 3, 429-432.

Une réaction de Horner-Wadsworth-Emmons entre le  $\beta$ -cétophosphonate **GE14** et l'aldéhyde **GE13** conduirait, après réduction de la double liaison formée, à un précurseur du fragment C1-C14. Une réaction d'homologation en C13 permettrait ensuite d'obtenir un phosphonate ou un sulfonyle de benzothiazole en C14.

#### ► Synthèse du fragment C1-C5 **GE13**

L'hydrogénation asymétrique de la cétone en C3 est réalisée sur le  $\beta$ -cétoester **GE16** avec le complexe chiral  $\{\text{Ru}[(S)\text{-SYNPHOS}]\text{Br}_2\}$  préparé *in situ* à partir du (COD)Ru(2-méthylallyl)<sub>2</sub> commercial (Schéma 16).<sup>19</sup> Le composé **GE17** est obtenu après méthylation diastéréosélective de Frater en C2 avec un excès diastéréoisomérique > 90%. Finalement, une séquence de protection-déprotection-oxydation conduit au fragment **GE13** en sept étapes avec un rendement global de 33%.

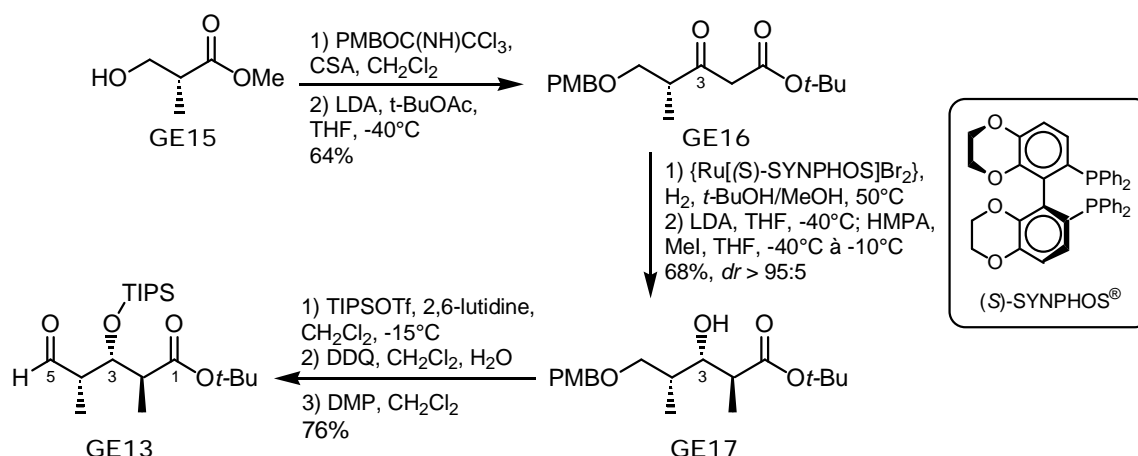


Schéma 16 : Synthèse du composé **GE13**

#### ► Synthèse du fragment C6-C13 **GE14**

La synthèse du fragment **GE14** débute avec le  $\beta$ -cétoester **GE18** obtenu en trois étapes à partir du propan-1,3-diol (Schéma 17).<sup>22</sup> L'hydrogénation asymétrique de la cétone en C11 avec le complexe chiral  $\{\text{Ru}[(S)\text{-SYNPHOS}]\text{Br}_2\}$  fournit le  $\beta$ -hydroxyester **GE19** avec un excès énantiomérique de 97%. Le second centre asymétrique est de nouveau installé par hydrogénation asymétrique du  $\beta$ -cétoester **GE20** en utilisant le catalyseur **A** d'Ikariya-

<sup>22</sup> Paterson, I.; Smith, J. D.; Ward, R. A. *Tetrahedron* **1995**, 51, 9413-9436; Claffey, M. M.; Hayes, C. J.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 8267-8274.



Mashima avec le ligand chiral (*S*)-SYNPHOS<sup>®</sup>,<sup>23</sup> afin d'éviter la déprotection de l'alcool secondaire. Le composé **GE21** est obtenu avec un excès diastéréoisomérique de 98%.

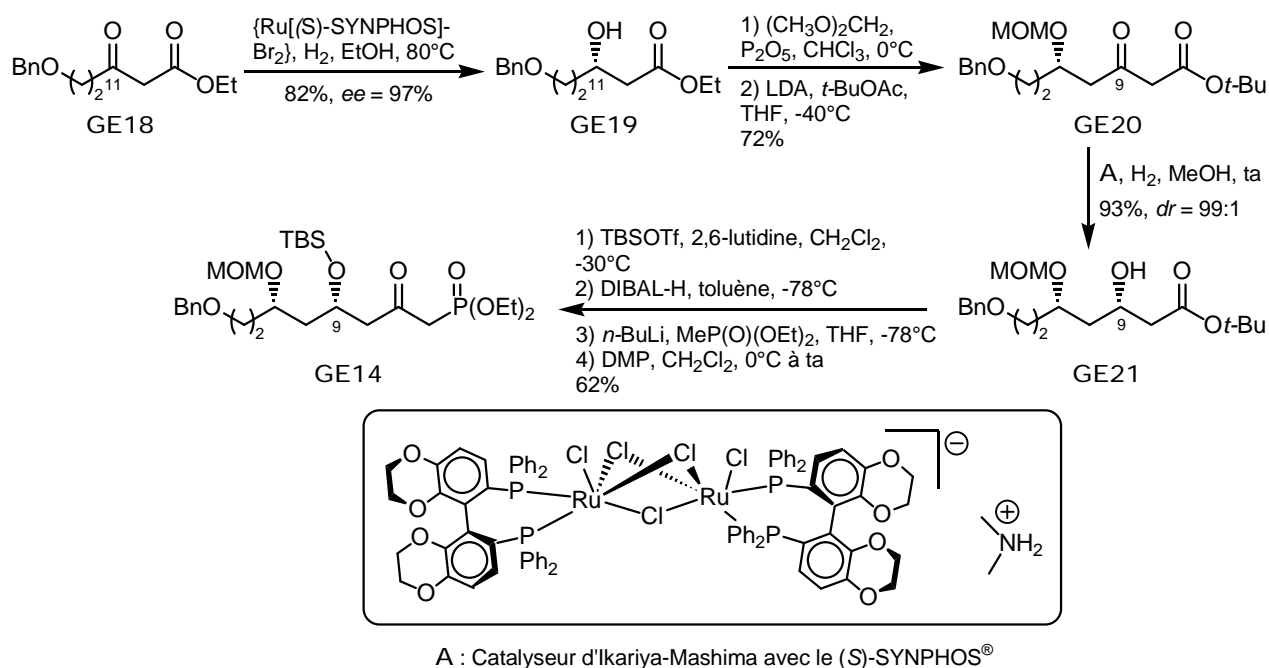


Schéma 17 : Synthèse du composé **GE14**

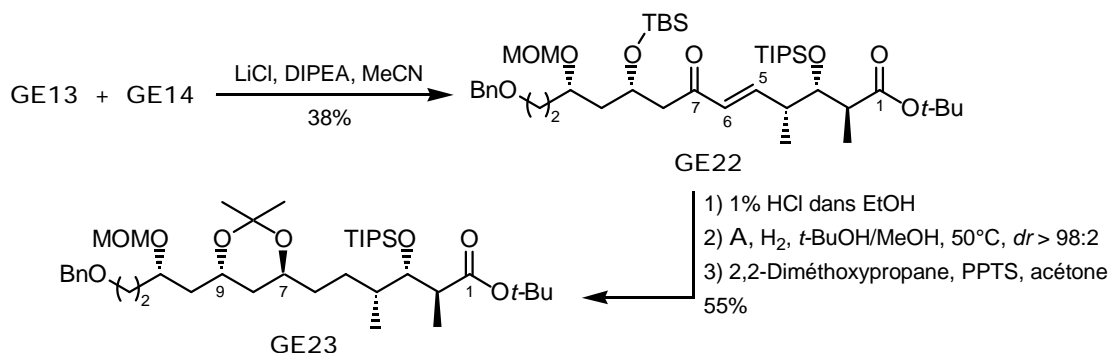
Le fragment **GE14** est finalement synthétisé en huit étapes avec un rendement global de 34% depuis le β-cétoester **GE18**.

#### ► Couplage des fragments C1-C5 **GE13** et C6-C13 **GE14**

La réaction de Horner-Wadsworth-Emmons pour coupler le β-cétosphonate **GE14** et l'aldéhyde **GE13**, sensible en milieu basique, est réalisée dans des conditions douces mises au point par Masamune et Roush<sup>24</sup> (Schéma 18). Le fragment (*E*)-**GE22**, obtenu de manière diastéréosélective, subit alors une déprotection du groupement *tert*-butyldiméthylsilyle puis une hydrogénation asymétrique à l'aide du catalyseur **A**, réduisant simultanément la cétone en C7 et la double liaison C5-C6. La protection du 1,3-diol *anti* en C7 et C9 en acétonide conduit finalement au fragment **GE23** en quinze étapes pour la séquence linéaire la plus longue avec un rendement global de 7% depuis le composé **GE18**.

<sup>23</sup> Mashima, K.; Nakamura, T.; Matsuo, Y.; Tani, K. *J. Organomet. Chem.* **2000**, 607, 51-56.

<sup>24</sup> Blanchette, M. A.; Choy, W.; Davis, J. T.; Esserfeld, A. P.; Masamune, S.; Roush, W. R.; Sakai, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2183-2186.

Schéma 18 : Synthèse du fragment **GE23**

Cette synthèse d'un précurseur du fragment C1-C13 est plus longue que celle de Leighton *et al* (quinze étapes au lieu de treize) et moins efficace car l'étape clé reposant sur une réaction de Horner-Wadsworth-Emmons pour coupler les fragments **GE13** et **GE14** ne fonctionne pas très bien. De plus, il reste à fonctionnaliser ce précurseur en C13 en vue de son couplage avec le fragment C15-C30. La construction d'un motif phosphonate ou sulfonyle de benzothiazole et l'introduction du groupe méthyle en C14 restent donc encore à optimiser.

Néanmoins, cette synthèse met en application de manière très performante l'hydrogénation asymétrique catalytique de  $\beta$ -cétoesters et  $\beta$ -hydroxycétones développée dans le groupe de Genêt afin d'installer les centres stéréogènes en C3, C7, C9 et C11 de façon itérative.

### II.3. Synthèse du fragment C1-C13 du dolabélide B par Keck *et al*

Cette synthèse du dolabélide B repose sur le découpage en deux synthons, le fragment C1-C13 **KE1** et le fragment C14-C30 **KE2**, qui seraient assemblés par un couplage de Suzuki (C13-C14) pour former la double liaison trisubstituée suivi d'une macrolactonisation (C1-OH23) (Schéma 19).<sup>25</sup>

<sup>25</sup> Keck, G. E.; McLaws, M. D. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 4911-4914.

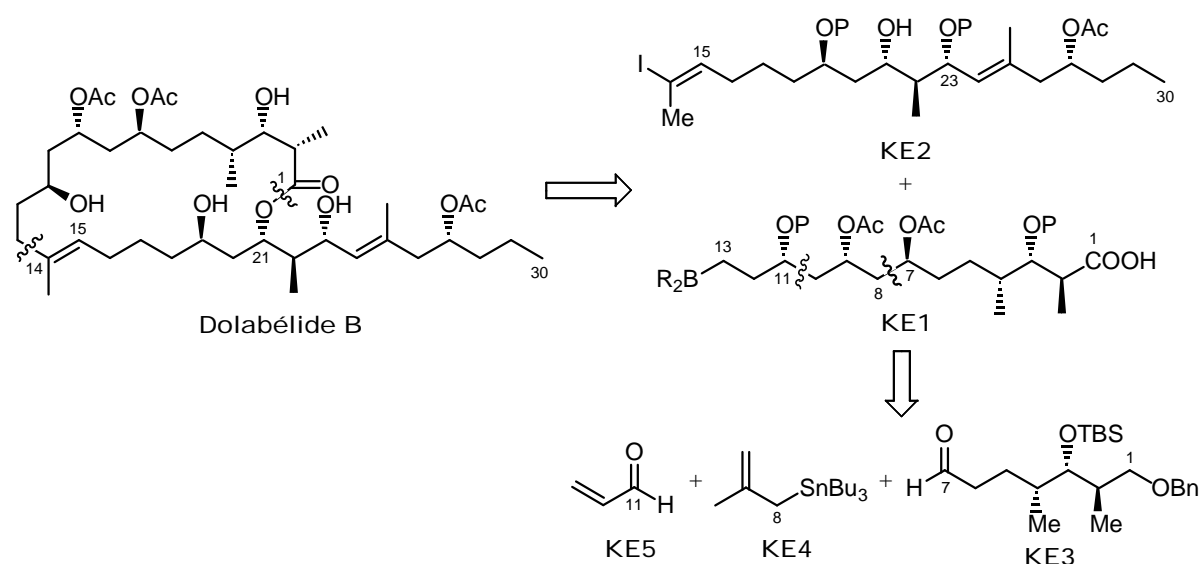


Schéma 19 : Rétrosynthèse du dolabélide B

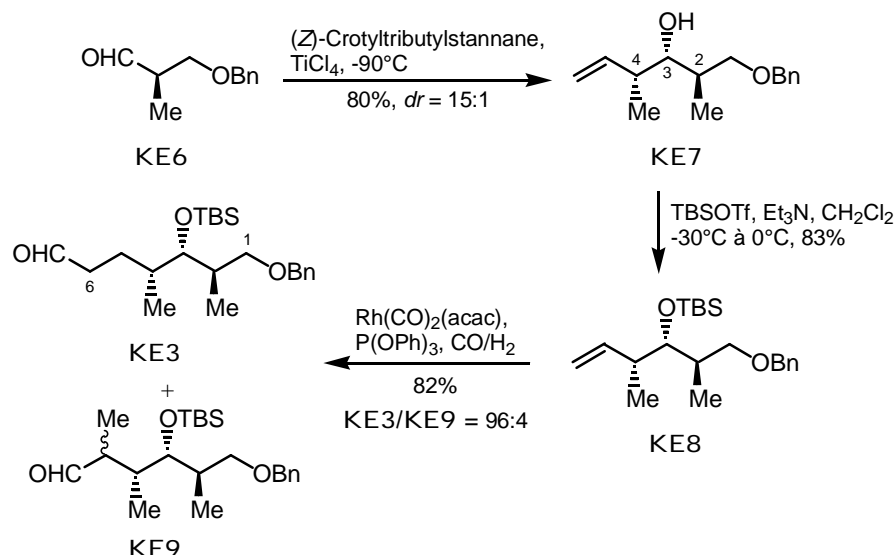
Le motif 1,3,5-triol *syn/anti* serait installé par une séquence d'allylation asymétrique avec un allylstannane 2-substitué **KE4**, suivie d'une aldolisation avec induction 1,5-*anti* puis d'une réduction 1,3.

#### a. Synthèse du fragment C1-C7 **KE3**

La synthèse de l'aldéhyde **KE3** débute par une réaction de crotylstannylation en présence de  $\text{TiCl}_4$  entre l'aldéhyde **KE6** et le (*Z*)-crotyltributylstannane (Schéma 20). Cette méthodologie, développée par Keck *et al.*<sup>26</sup> permet d'installer les trois centres stéréogènes en C2, C3 et C4 avec la stéréochimie *anti/syn* recherchée. Le composé **KE7** est obtenu avec une diastéréosélectivité de 15:1. Après silylation de l'alcool en C3, le composé **KE8** subit une réaction d'hydroformylation catalysée par un complexe de rhodium pour conduire à l'aldéhyde **KE3** recherché. La très bonne régiosélectivité de la réaction, favorisant presque exclusivement la formation de l'aldéhyde linéaire **KE3** par rapport à celle de l'aldéhyde branché **KE9** (96:4), est due à l'encombrement stérique provoqué par le groupement méthyle en C4.

Le fragment **KE3** est ainsi obtenu en trois étapes avec un rendement global de 54% à partir de **KE6**.

<sup>26</sup> Keck, G. E.; Savin, K. A.; Cressman, E. N. K.; Abbott, D. E. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 7889-7896.

Schéma 20 : Synthèse du composé **KE3**

### b. Synthèse d'un précurseur du fragment C1-C13 **KE1**

La procédure choisie pour construire le motif 1,3,5-triol *syn/anti* repose sur une grande stéréosélectivité de la réaction d'introduction du premier groupement hydroxyle en C7. En effet, ce centre stéréogène sera par la suite utilisé pour contrôler la stéréochimie des deux autres centres en C9 et C11. Keck *et al* ont justement montré que l'allylation asymétrique avec un catalyseur préparé à partir du BINOL et de l'isopropoxyde de titane (BITIP) permet d'obtenir des alcools secondaires de manière très diastéréosélective.<sup>27</sup>

Ainsi, la méthallylation de l'aldéhyde **KE3** avec l'allylstannane **KE4** catalysée par le BITIP conduit à l'alcool homoallylique **KE10** avec une diastéréosélectivité de 94:6 (Schéma 21). Après protection de l'alcool en C7 sous la forme d'éther *para*-méthoxybenzylique, le groupement méthylène est transformé en cétone pour conduire au composé **KE11**. L'aldolisation de ce composé avec l'acroléine dans les conditions de Paterson<sup>28</sup> fournit le 1,5-diol *anti* recherché **KE12** sous forme d'un seul diastéréoisomère. L'alcool résultant en C11 est silylé et le groupement *para*-méthoxybenzyle sur l'alcool en C7 est enlevé par oxydation à la DDQ, afin de libérer le groupement directeur de la réduction 1,3-*anti*. La réduction diastéréosélective *anti* de la *b*-hydroxycétone **KE13** suivie de l'acétylation du diol résultant conduit finalement au composé **KE14** possédant tous les

<sup>27</sup> Keck, G. E.; Tarbet, K. H.; Geraci, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8467-8468; Keck, G. E.; Krishnamurthy, D.; Grier, M. C. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6543-6544.

<sup>28</sup> Paterson, I.; Gibson, K. R.; Oballa, R. M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8585-8588.

centres stéréogènes du fragment **KE1** en onze étapes linéaires avec un rendement global de 24%.

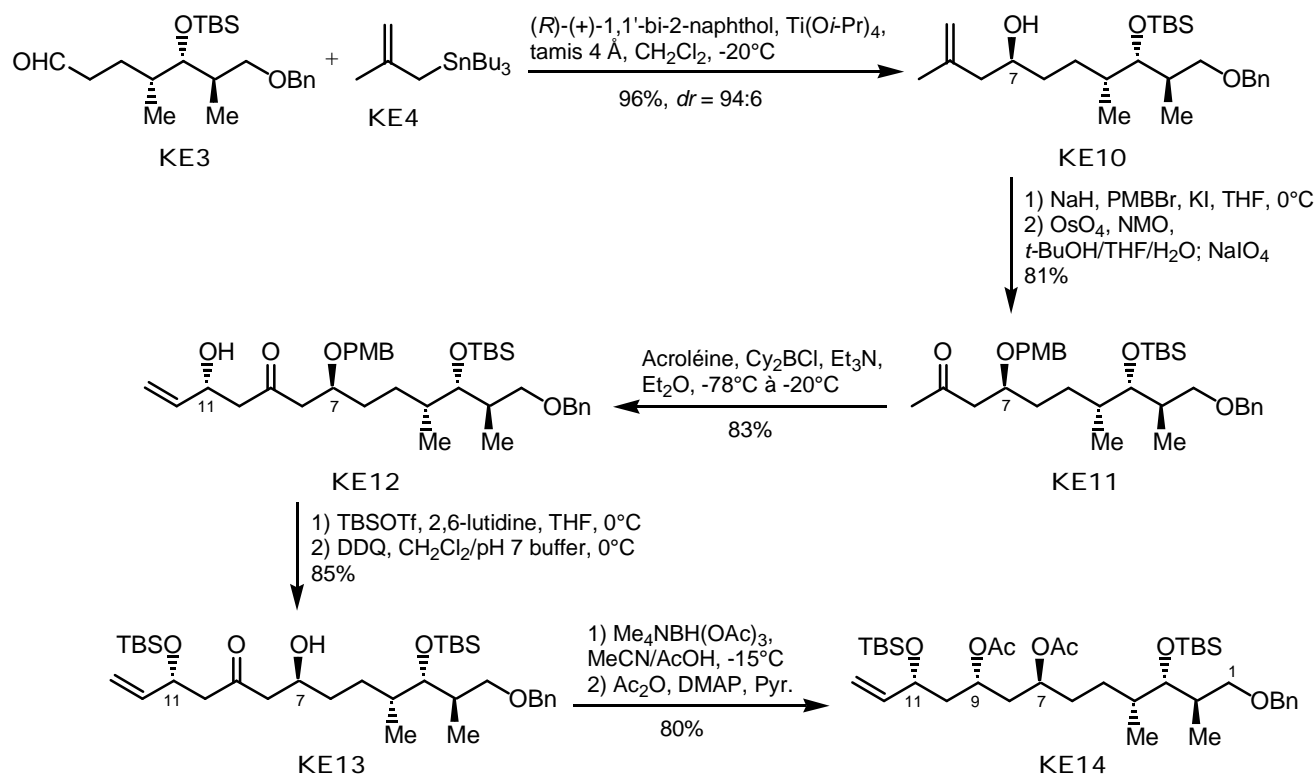
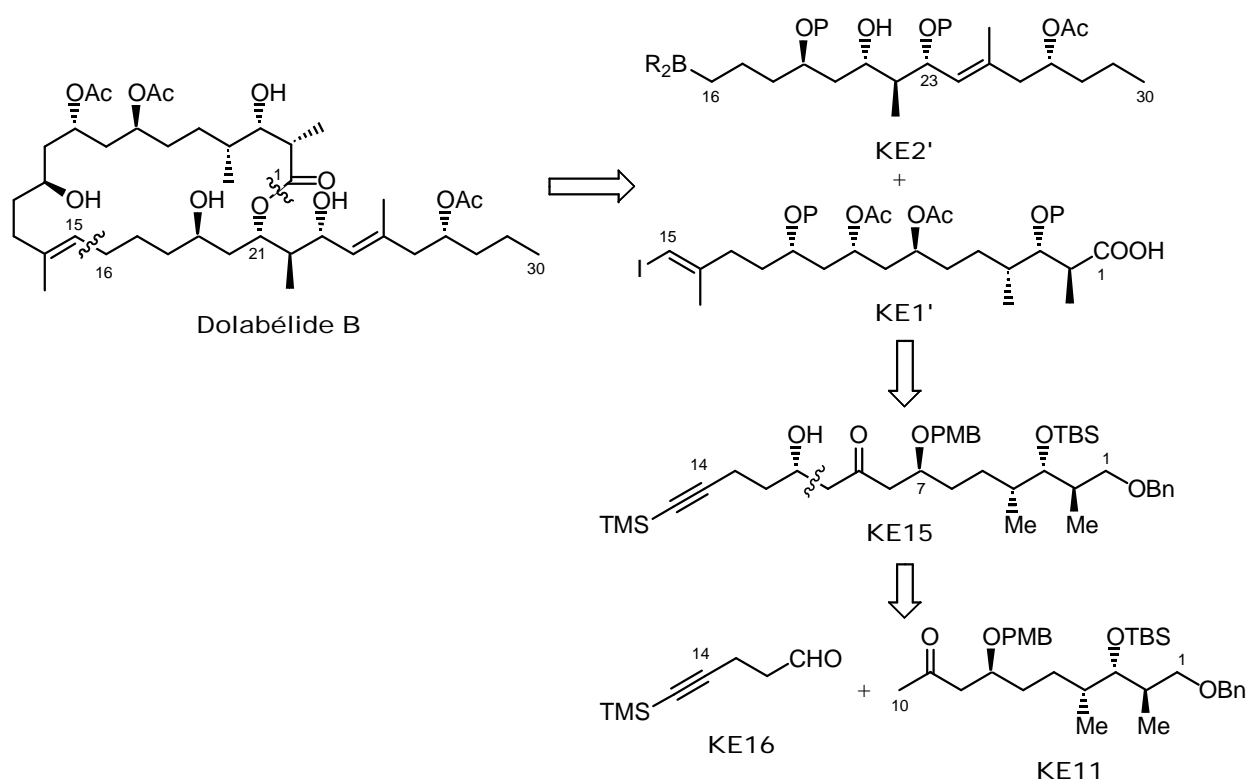


Schéma 21 : Synthèse du fragment **KE14**

Cette voie de synthèse d'un précurseur du fragment C1-C13 est plus performante que les deux premières synthèses proposées par Leighton et Genêt (24% contre 9% et 7%). Néanmoins, pour terminer la synthèse du fragment **KE1** il reste encore à enlever l'éther benzylique en C1 et oxyder l'alcool résultant en acide, puis à fonctionnaliser la double liaison en C12-C13 pour préparer le couplage de Suzuki.

### c. Synthèse d'un précurseur du fragment C1-C15 **KE1'**

En parallèle, Keck *et al* ont réalisé la synthèse d'un précurseur du fragment C1-C15 **KE1'** qui proviendrait de la déconnexion du dolabélide B en C15-C16 (Schéma 22). Le composé **KE15** est obtenu de la même façon que dans la synthèse précédente, par une réaction d'aldolisation dans les conditions de Paterson entre la méthylcétone **KE11** et l'aldéhyde **KE16**. La synthèse du composé **KE15**, obtenu en sept étapes avec un rendement global de 40%, n'a pas été poussée plus loin, la synthèse du fragment C1-C13 **KE1** étant plus efficace.

Schéma 22 : Rétrosynthèse du fragment **KE1'**

### III. Travaux menés précédemment au laboratoire

Dans notre laboratoire, les dolabélides, de par leurs séquences de 1,3-diols *syn*, ont été choisis comme structure cible afin de mettre au point de nouvelles méthodes de construction de motifs 1,3-diols.

Ainsi, des travaux ont été menés par les docteurs Laurence Grimaud et Delphine Rotulo-Sims au cours de leurs thèses de doctorat<sup>29,30</sup> sur la synthèse diastéréosélective de 1,3-diols *syn* et leur application à la synthèse de fragments du dolabélide C.

<sup>29</sup> Grimaud, L. Thèse de doctorat, *Ecole Polytechnique*, **1999**.

<sup>30</sup> Rotulo-Sims, D. Thèse de doctorat, *Ecole Polytechnique*, **2005**.

### III.1. Synthèse de 1,3-diols *syn* par addition conjuguée sur des sulfones vinyliques

Un précurseur du fragment C16-C30 du dolabélide C, dont nous étudierons par la suite la rétrosynthèse en détail, pourrait être synthétisé à partir de la sulfone **PR1** et de la cétone **PR2** par un couplage de type Julia (Schéma 23). Une nouvelle méthodologie a été développée dans notre laboratoire pour synthétiser de telles sulfones possédant un motif 1,3-diol *syn* par addition conjuguée intramoléculaire sur des sulfones vinyliques.<sup>31</sup>

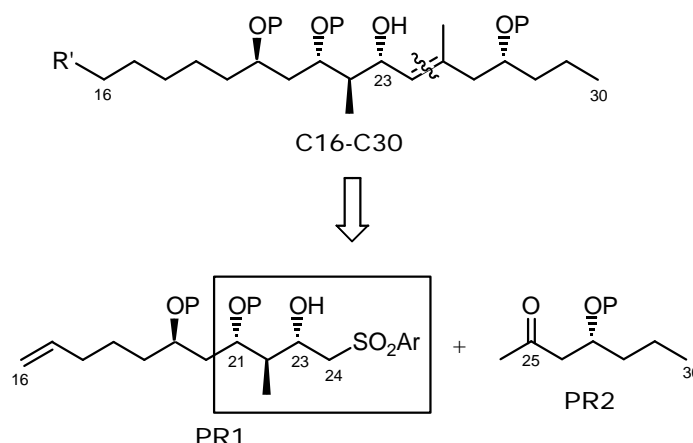


Schéma 23 : Rétrosynthèse du fragment **C16-C30**

#### a. Synthèse des *b*-hydroxysulfones

Le groupement hydroxyle en C23 peut en effet être installé par addition conjuguée intramoléculaire d'un hémiacétalate formé *in situ* à partir de l'alcool homoallylique **PR3** et du benzaldéhyde en présence d'une quantité catalytique de *tert*-butylate de potassium, pour conduire au composé **PR4** (Schéma 24).

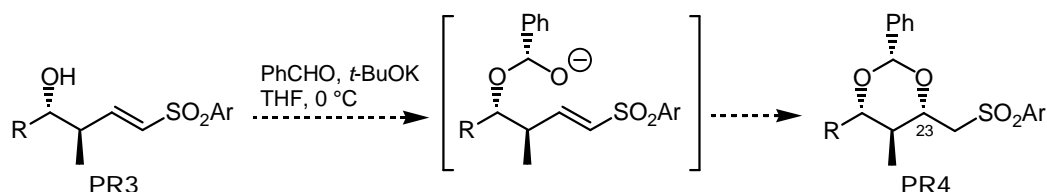
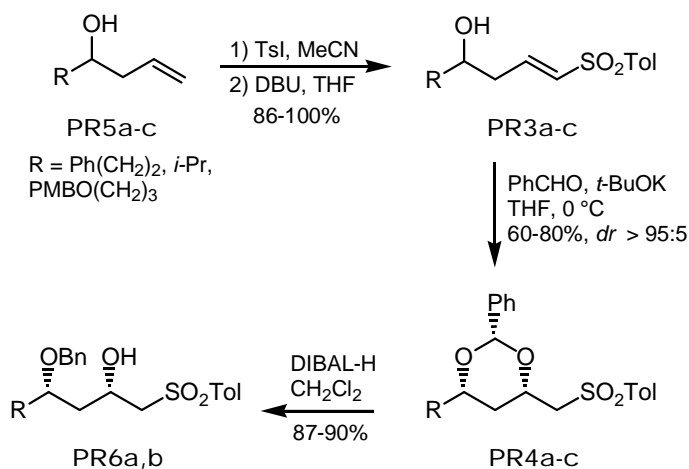


Schéma 24 : Addition conjuguée intramoléculaire sur le composé **PR3**

<sup>31</sup> Grimaud, L.; Rotulo, D.; Ros-Perez, R.; Guitry-Azam, L.; Prunet, J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7477-7479.

Une addition conjuguée de ce type a été développée par Evans et Prunet sur des substrats de type ester ou amide conjugués<sup>32</sup> et sera détaillée dans le chapitre II. Dans le cas présent, l'accepteur de Michael est une sulfone vinylique.

Pour tester la faisabilité de cette réaction, trois alcools homoallyliques modèles **PR5a-c** ont été synthétisés (Schéma 25). Ils ont subi une iodosulfonylation radicalaire de la double liaison en présence d'iodure de tosyloxy, suivie d'une déshydroiodation en présence de DBU selon la méthode décrite par Craig *et al.*,<sup>33</sup> pour conduire aux *E*-vinylsulfones **PR3a-c** désirées.



La réaction d'addition conjuguée, réalisée en présence de benzaldéhyde et d'une quantité catalytique de *tert*-butylate de potassium, a permis la formation des dioxanes **PR4a-c** souhaités avec de bons rendements et une excellente diastéréosélectivité *syn*. La diastéréosélectivité au niveau du 1,3-diol est le résultat d'un contrôle thermodynamique de la réaction, tous les substituants du cycle 1,3-dioxane étant en position équatoriale.

Pour éviter une  $\beta$ -élimination pouvant se produire dans les conditions basiques nécessaires à la réaction de Julia, le benzylidène acétal des composés **PR4a** et **b** a été réduit régiosélectivement en présence de DIBAL-H pour fournir les composés **PR6a** et **b** possédant, en  $\beta$  du groupement sulfonyle, une fonction alcool libre, non nucléofuge en milieu basique.

<sup>32</sup> Evans, D.A.; Gauchet-Prunet, J. A. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2446-2453.

<sup>33</sup> Craig, D. C.; Edwards, G. L.; Muldoon, C. A. *Synlett* **1997**, 1318-1320.



La régiosélectivité de cette réduction provient de la complexation probable, avant le transfert d'hydrure, de l'atome d'aluminium sur l'un des oxygènes de la sulfone. Ce résultat est en accord avec les études menées par Takano *et al* sur la réduction de benzyldène acétals à proximité d'un alcool benzylé.<sup>34</sup>

### *b. Condensation des **b**-hydroxysulfones sur un composé carbonyle*

Des essais de condensation ont été menés sur des aldéhydes, en utilisant le phényllithium comme base (Schéma 26).<sup>35</sup>

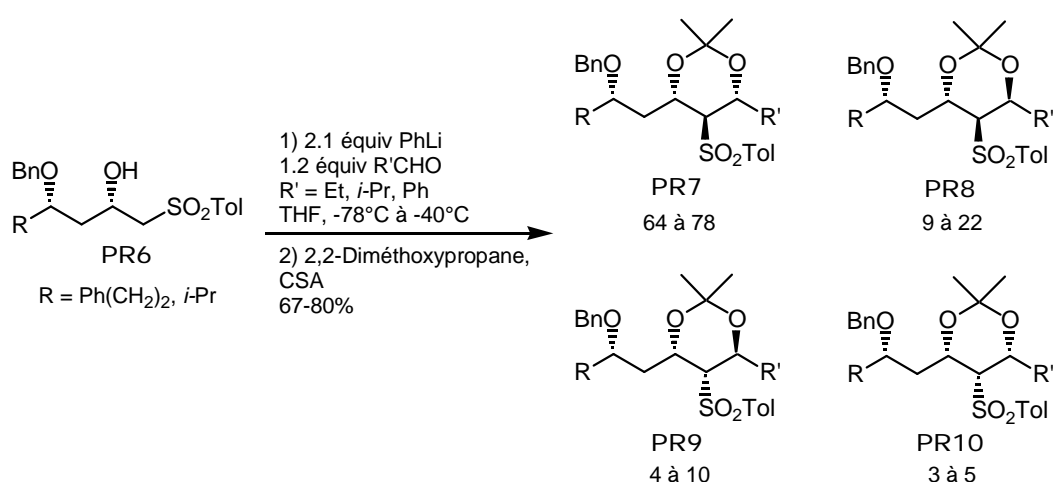


Schéma 26 : Condensation sur des aldéhydes

On observe ici la formation de quatre diastéréoisomères, séparables après transformation des diols en acétonides. Les deux diastéréoisomères majoritaires **PR7** et **PR8** correspondent aux deux diastéréoisomères obtenus par Tanikaga.<sup>36</sup>

Afin d'étudier l'obtention d'une double liaison trisubstituée comme dans le cas des dolabélides, l'addition du dianion des  $\beta$ -hydroxysulfones sur l'acétone a aussi été tentée dans les conditions précédentes (Schéma 27). Le produit **PR11** est obtenu sous la forme de deux diastéréoisomères avec un rendement plus faible que dans le cas des aldéhydes, bien que la sélectivité soit comparable.

<sup>34</sup> Takano, S.; Akiyama, M.; Sato, S.; Ogasawara, K. *Chem. Lett.* **1983**, 1593-1596.

<sup>35</sup> Rotulo-Sims, D.; Grimaud, L.; Prunet, J. *C. R. Chimie* **2004**, 7, 941-944.

<sup>36</sup> Tanikaga, R.; Hosoya, K.; Kaji, A. *Chem. Lett.* **1987**, 829-832; Tanikaga, R.; Hosoya, K.; Kaji, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 2397-2402.

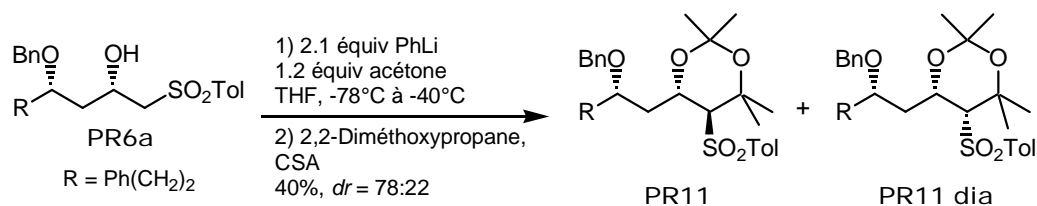
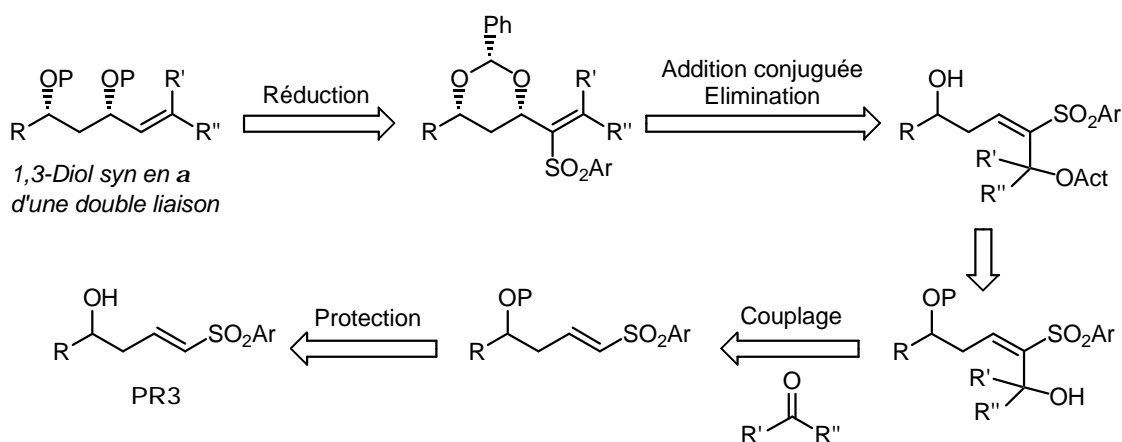


Schéma 27 : Condensation sur l'acétone

Cette méthodologie a donc permis d'obtenir de manière efficace des synthons modèles pour le fragment C16-C24 du dolabélide C. De plus, le couplage de Julia entre le dianion de ces  $\beta$ -hydroxysulfones avec un composé carbonylé a montré que l'on peut aussi accéder, après une étape de réduction de la sulfone, à des 1,3,5-triols avec une sélectivité raisonnable *syn/syn* (*syn,syn/syn,anti* 7:3 à 8:2). Cependant, cette méthodologie n'est pas directement applicable à la synthèse des dolabélides, le rendement obtenu pour la condensation sur une cétone étant trop faible.

### III.2. Synthèse de motifs 1,3-diol *syn* fonctionnalisés en $\alpha$ par une double liaison

Parallèlement, des travaux ont été menés au laboratoire pour synthétiser directement des motifs 1,3-diols *syn* fonctionnalisés en  $\alpha$  par une double liaison à partir des sulfones vinyliques de type **PR3** précédemment obtenues (Schéma 28).<sup>35</sup>

Schéma 28 : Rétrosynthèse de 1,3-diols *syn* en  $\alpha$  d'une double liaison

Ainsi, en quatre étapes de protection-condensation-activation-déprotection à partir du composé **PR3**, les sulfones vinyliques **PR12** ont été obtenues sous la forme d'un

mélange 1:1 des deux diastéréoisomères possibles au niveau du centre asymétrique formé (Schéma 29).

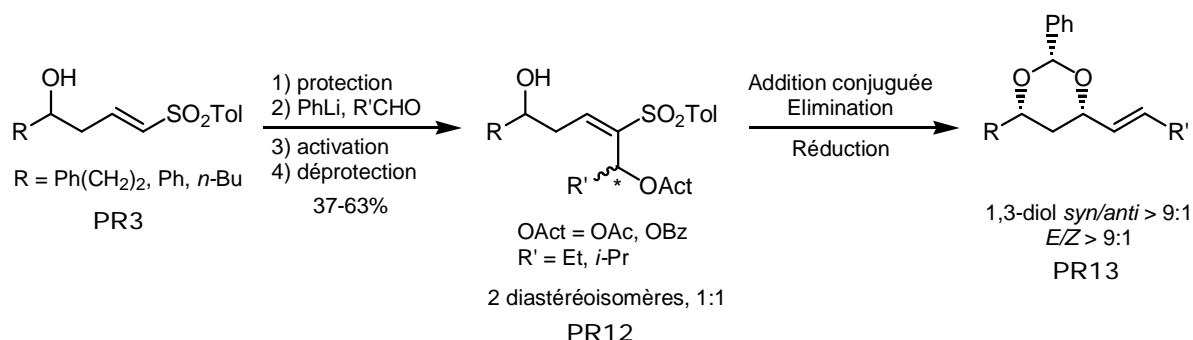


Schéma 29 : Synthèse du composé **PR13**

La séquence d'addition conjuguée et d'élimination, réalisée en présence d'un excès de benzaldéhyde et d'une quantité stoechiométrique de *tert*-butylate de potassium, conduit à la formation du 1,3-diol protégé avec une très bonne diastéréosélectivité *syn*. Par contre, la géométrie de la double liaison reste mal contrôlée. Cependant, en réduisant le résidu sulfone par l'amalgame de sodium, il y a une nette préférence pour la formation de l'oléfine thermodynamiquement la plus stable de géométrie *E* **PR13** (d'un rapport *E/Z* de 1:1 à 4:1 après l'élimination, on passe à un rapport *E/Z* > 9:1 après réduction).

Des essais de condensation ont été menés sur l'acétone. La réaction d'addition conjuguée a été testée sur le composé **PR14** et le produit **PR15** possédant une double liaison trisubstituée a été obtenu avec un rendement satisfaisant de 60% et une excellente diastéréosélectivité *syn/anti* de 96:4 (Schéma 30).

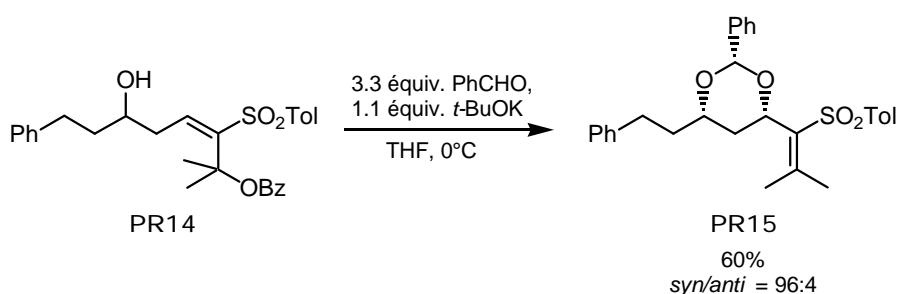


Schéma 30 : Essai avec l'acétone

Malheureusement, cette méthode n'a pas pu être étendue au cas des sulfones vinyliques possédant un groupement méthyle en position  $\gamma$ , l'addition conjuguée conduisant

dans ce cas à la dégradation des substrats. Il n'est donc pas envisageable d'appliquer directement cette méthode à la synthèse du dolabélide C.

### III.3. Synthèse de 1,3-diols *syn* par addition conjuguée sur des carbamates sulfones vinyliques – Application à la synthèse du fragment C16-C24 du dolabélide C

Une alternative pour former la double liaison C24-C25 du fragment C16-C30 du dolabélide C est une réaction de Wittig entre l'aldéhyde **PR16** et le phosphorane **PR17** (Schéma 31). Une nouvelle méthodologie a été développée dans notre laboratoire pour synthétiser le fragment C16-C24 et installer la stéréotriade C21-C23 par addition conjuguée intramoléculaire sur un carbamate sulfone vinylique.<sup>37</sup>

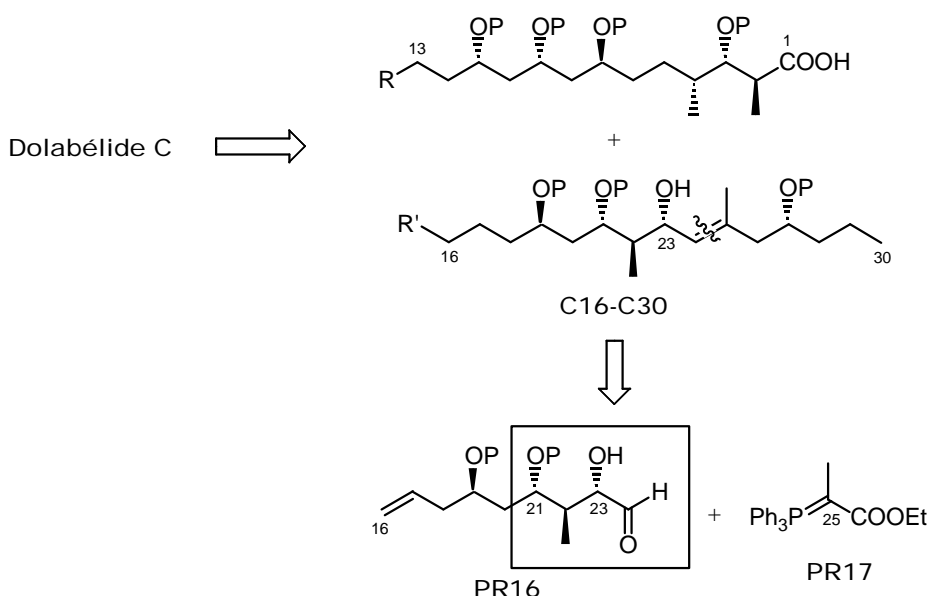
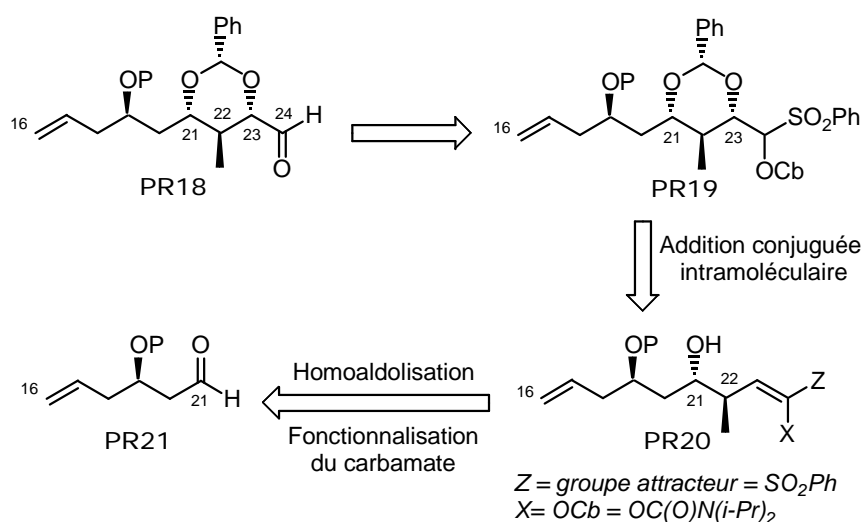


Schéma 31 : Rétrosynthèse du fragment C16-C30

De la même manière que précédemment, le groupement hydroxyle en C23 peut résulter de l'addition conjuguée intramoléculaire d'un hémiacétalate formé *in situ* à partir de l'alcool homoallylique **PR20** et du benzaldéhyde en présence d'une quantité catalytique de *tert*-butylate de potassium, pour conduire au composé **PR19** (Schéma 32).

<sup>37</sup> Grimaud, L.; de Mesmay, R.; Prunet, J. *Org. Lett.* **2002**, 4, 419-421.

Schéma 32 : Rétrosynthèse de l'aldéhyde **PR18**

Dans le cas présent, Z est une sulfone jouant le rôle d'accepteur de Michael et X est un alcool protégé, pour conduire facilement à la fonction aldéhyde recherchée. De plus, la mise en place des centres C21 et C22 de configuration relative *anti* peut être réalisée par la réaction d'homoaldolisation développée par Hoppe<sup>38</sup> qui conduit à des carbamates vinyliques. Cette approche requiert la synthèse préalable de l'aldéhyde optiquement actif **PR21**.

### a. Etude d'un modèle

La viabilité de cette approche, homoaldolisation de Hoppe, fonctionnalisation du carbamate et mise en place du 1,3-diol par addition conjuguée, a d'abord été testée sur un carbamate modèle (Schéma 33).

Le carbamate crotylique **PR22** est traité selon les conditions de Hoppe en version diastéréosélective puis piégé par l'isobutyraldéhyde. L'alcool formé est alors protégé sous forme d'éther de triéthylsilyle pour conduire au carbamate vinylique Z racémique ( $\pm$ )-**PR23**.

<sup>38</sup> Hoppe, D.; Zschage, O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1989**, 28, 69-71.

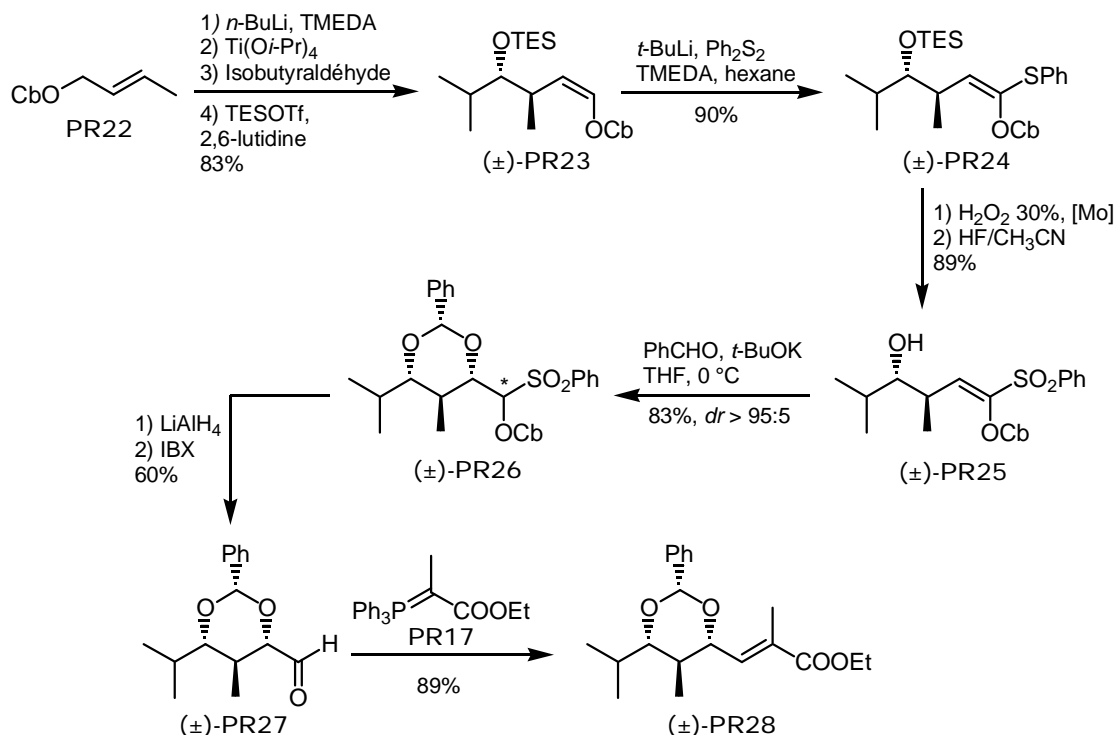


Schéma 33 : Etude d'un modèle

Le carbamate (±)-PR23 est traité par du *tert*-butyllithium en présence de diphényldisulfure et de TMEDA dans l'hexane, pour fournir le sulfure vinylique *E* (±)-PR24. La sulfone correspondante est alors obtenue par oxydation par le peroxyde d'hydrogène en présence d'une quantité catalytique de molybdate d'ammonium dans l'éthanol. La déprotection de l'éther silylé conduit ensuite à l'accepteur de Michael (±)-PR25.

En présence de benzaldéhyde et d'une quantité catalytique de *tert*-butylate de potassium, le dioxane (±)-PR26 est obtenu sous la forme du seul diastéréoisomère *syn*, résultat d'un contrôle thermodynamique de la réaction. Par contre, la sélectivité inattendue observée lors de la formation du centre stéréogène portant les groupements carbamate et sulfone, impliquant que la reprotonation du carbanion en  $\alpha$  de la sulfone est diastéréosélective, reste inexpliquée.

La réduction du carbamate, suivie de l'oxydation de l'alcool formé par de l'acide *o*-iodoxybenzoïque (IBX), conduit alors à l'aldéhyde (±)-PR27. Ce dernier est finalement transformé en l'oléfine (±)-PR28 par réaction de Wittig avec le phosphorane PR17. Seul l'isomère *E* recherché est obtenu.

### b. Application à la synthèse du fragment C16-C24 **PR18**

Ayant montré qu'il est possible de transformer un carbamate vinylique en accepteur de Michael convenablement fonctionnalisé pour la réaction de mise en place du motif 1,3-diol, et que le carbone en  $\alpha$  du benzylidène acétal peut être aisément transformé en carbonyle, cette suite réactionnelle a été appliquée à la synthèse du fragment C16-C24 du dolabélide.

L'aldéhyde **PR21** a été préparé en quatre étapes à partir de l'aldéhyde **PR29** (Schéma 34). Nous reviendrons plus en détail par la suite sur différentes stratégies de synthèse de cet aldéhyde.

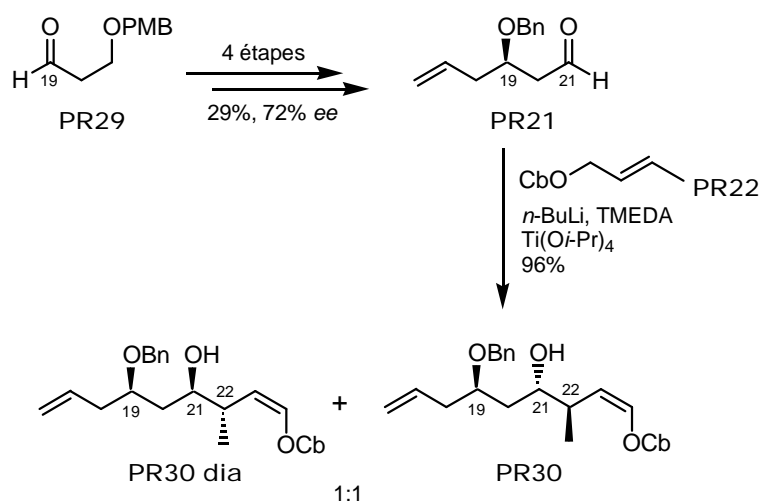
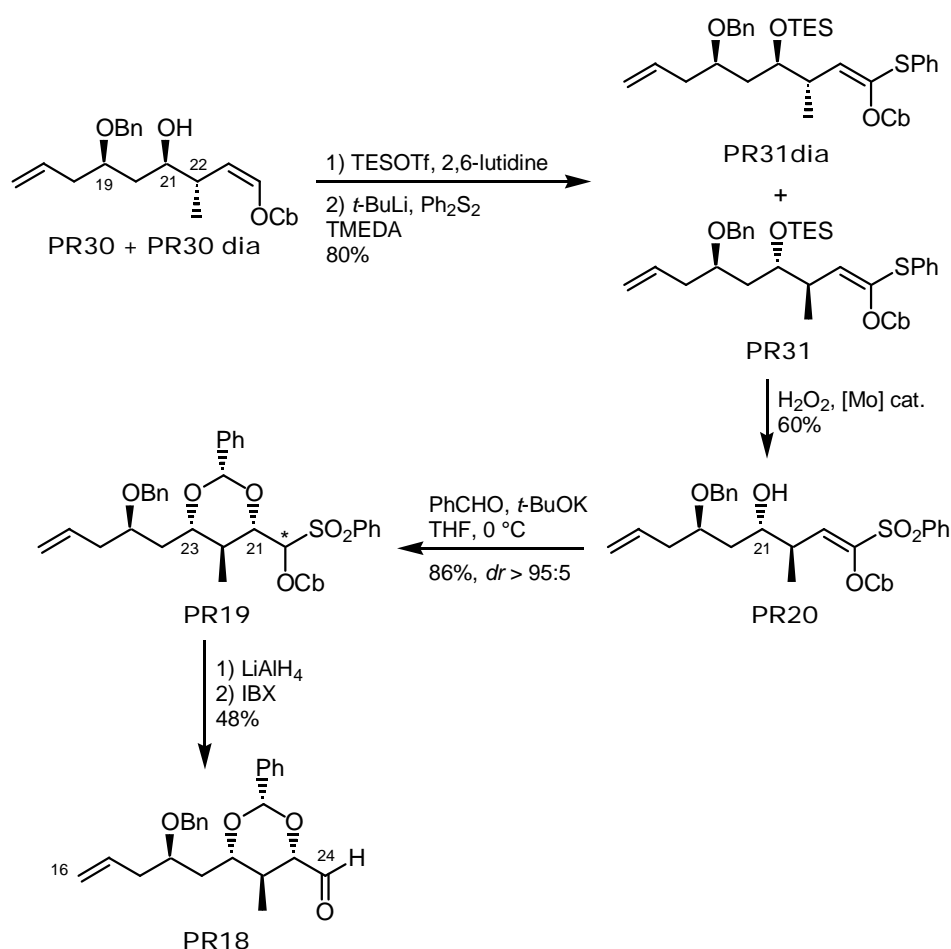


Schéma 34 : Synthèse du composé **PR30**

La réaction de Hoppe a alors été utilisée dans sa version diastéréosélective, en espérant un contrôle de la part du centre en C19 sur le nouveau centre formé. Malheureusement, le carbamate vinylique **Z PR30** a été obtenu sous la forme d'un mélange inséparable de deux diastéréoisomères **19,21-syn/19,21-anti** dans un rapport 1:1, en réalisant la réaction en présence de TMEDA à 0°C. La synthèse du fragment C16-C24 a néanmoins été poursuivie par cette voie.

La protection de l'hydroxyle en C21, suivie du piégeage de l'anion vinylique par le diphényldisulfure a conduit au sulfure vinylique **PR31** (Schéma 35). A ce stade, les deux diastéréoisomères **PR31** et **PR31 dia** ont été séparés.

Schéma 35 : Synthèse du fragment C16-C24 **PR18**

L'oxydation du sulfure **PR31**, accompagnée de la déprotection de l'éther triéthylsilylé en C21, est ensuite effectuée en présence d'un excès de peroxyde d'hydrogène et conduit à la vinylsulfone **PR20**. Le 1,3-diol *syn* en C21-C23 **PR19** est obtenu sous la forme d'un seul diastéréoisomère en traitant la sulfone **PR20** par du benzaldéhyde et une quantité catalytique de *tert*-butylate de potassium dans le THF à 0°C. Une séquence réduction-oxydation conduit finalement à l'aldéhyde **PR18** recherché. Le fragment C16-C24 est ainsi obtenu en sept étapes à partir de l'aldéhyde optiquement actif **PR6** avec un rendement global de 10%.

Cette méthodologie permet donc d'obtenir de manière efficace et stéréosélective des synthons possédant un motif 1,3-diol *syn* avec un aldéhyde en α du cycle 1,3-dioxane.

La fonction aldéhyde en C24 devrait permettre par la suite d'effectuer la réaction de Wittig pour introduire les carbones C25 et C26 et mettre en place la double liaison trisubstituée C24-C25 avec la stéréochimie désirée. Il reste cependant à résoudre le



problème du manque de sélectivité lors de la réaction d'homoaldolisation permettant de mettre en place les centres C21 et C22. Nous décrirons plus loin les essais d'optimisation que nous avons tentés lors de la synthèse de la partie basse (C16-C30) du dolabélide C.

## IV. Rétrosynthèse

Nous avons choisi comme cible potentielle le dolabélide C, mais la stratégie de synthèse que nous avons envisagée pourrait être aussi bien appliquée aux autres membres de la famille.

Nous avons élaboré une synthèse convergente du dolabélide C **1** reposant sur le découpage en deux synthons d'égale importance, le fragment C1-C15 **2** ("partie haute") et le fragment C16-C30 **3** ("partie basse"), correctement fonctionnalisés en vue d'un assemblage par estérification (C1-OH23), suivie d'une macrocyclisation par un couplage de type Suzuki entre l'iodure vinylique en C15 et un borane dérivé de l'alcène en C16 (Schéma 36). Il est à noter que l'ordre dans lequel seront effectuées ces deux étapes clés peut être inversé et que cette rétrosynthèse permettra également l'accès aux dolabélides A et B par estérification entre l'acide en C1 et l'alcool OH21.

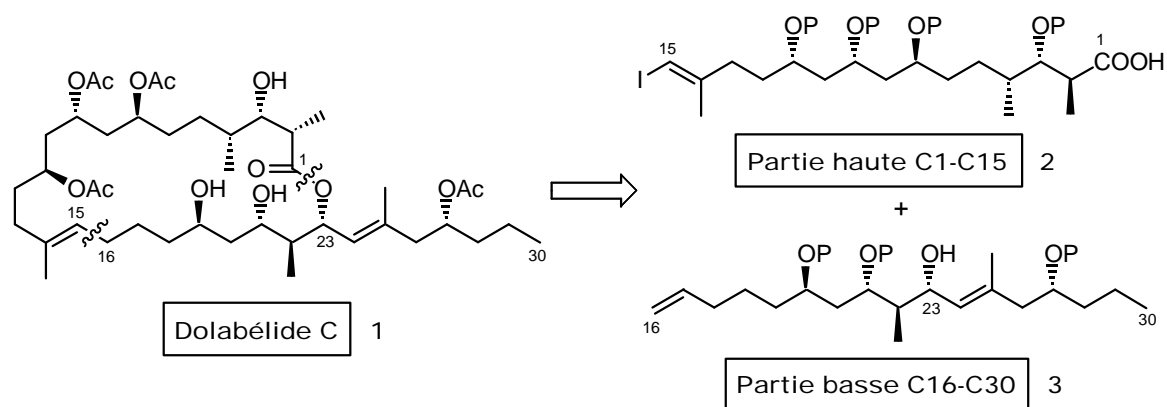


Schéma 36 : Rétrosynthèse du dolabélide C

## V. Présentation du travail

Dans une première partie, nous étudierons les différentes stratégies de synthèse que nous avons envisagées pour construire de manière énantiosélective le fragment C1-C15 **2** du dolabélide C, l'étape clé étant une réaction d'aldolisation diastéréosélective pour former la liaison C6-C7.

Nous présenterons dans une deuxième partie les essais d'optimisation que nous avons menés sur les travaux déjà entrepris par Laurence Grimaud sur la synthèse énantiosélective du fragment C16-C24, et la nouvelle approche que nous avons développée pour accéder à un précurseur du fragment C16-C30 **3** du dolabélide C.

Pour installer le carbone en C15, nous avons eu besoin de déprotéger sélectivement le groupement benzyle en C14 en présence du groupement *para*-méthoxybenzyle en C3 et du benzylidène acétal (Schéma 37). Une troisième partie sera donc consacrée à la mise au point d'une nouvelle méthode d'hydrogénation sélective des groupes benzyles protégeant les fonctions alcool avec le nickel de Raney en présence d'autres groupements sensibles à l'hydrogénation.

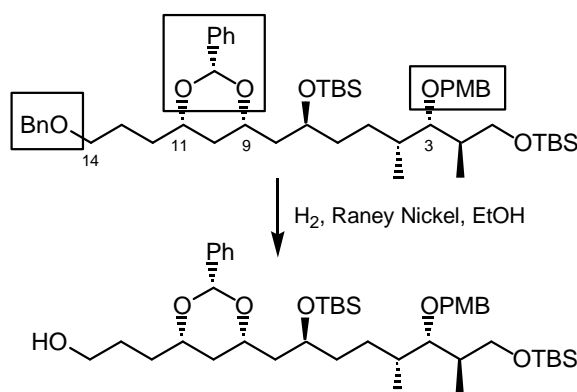


Schéma 37 : Déprotection sélective du groupement benzyle en C14



## Chapitre II

# Synthèse de la partie haute C1-C15

---

Ce chapitre a fait l'objet d'une publication : « *Enantioselective Synthesis of the C1-C15 Fragment of Dolabelide C* », Vincent, A.; Prunet, J. *Synlett* **2006**, 2269-2271.



Après avoir exposé la rétrosynthèse envisagée pour la partie haute du dolabélide C, nous présenterons dans une deuxième partie la synthèse du fragment C1-C6.

Nous nous intéresserons ensuite au fragment C7-C15 et détaillerons dans une troisième partie les différentes stratégies de synthèse que nous avons envisagées.

Une quatrième partie sera consacrée à l'étude du couplage de ces deux fragments, reposant sur une réaction d'aldolisation diastéréosélective.

Nous terminerons par les aménagements fonctionnels effectués sur la molécule, et notamment la mise en place de l'iodure vinylique en C14, nous ayant conduit à la synthèse du fragment C1-C15.

## I. Rétrosynthèse

La synthèse de la partie haute **2** repose sur une réaction d'aldolisation diastéréosélective entre la méthylcétone **4**, représentant le fragment C1-C6, et l'aldéhyde **5**, préfigurant le fragment C7-C15 où l'iodure vinylique est présent sous une forme masquée (Schéma 38).

L'aldol résultant **6** peut ensuite conduire au polyol **7** par une séquence de protection du groupement hydroxyle en C7 suivie d'une réduction du carbonyle en C5. Une réaction de désoxygénation de Barton-McCombie est alors envisagée pour préparer le dérivé **8** désoxygéné en C5. L'introduction du groupement méthyle en C14 et de l'iodure vinylique, suivie de l'hydrolyse de l'éther silylé et de l'oxydation de l'alcool primaire conduirait finalement à l'obtention de l'acide **2** fonctionnalisé en vue du couplage partie haute-partie basse.

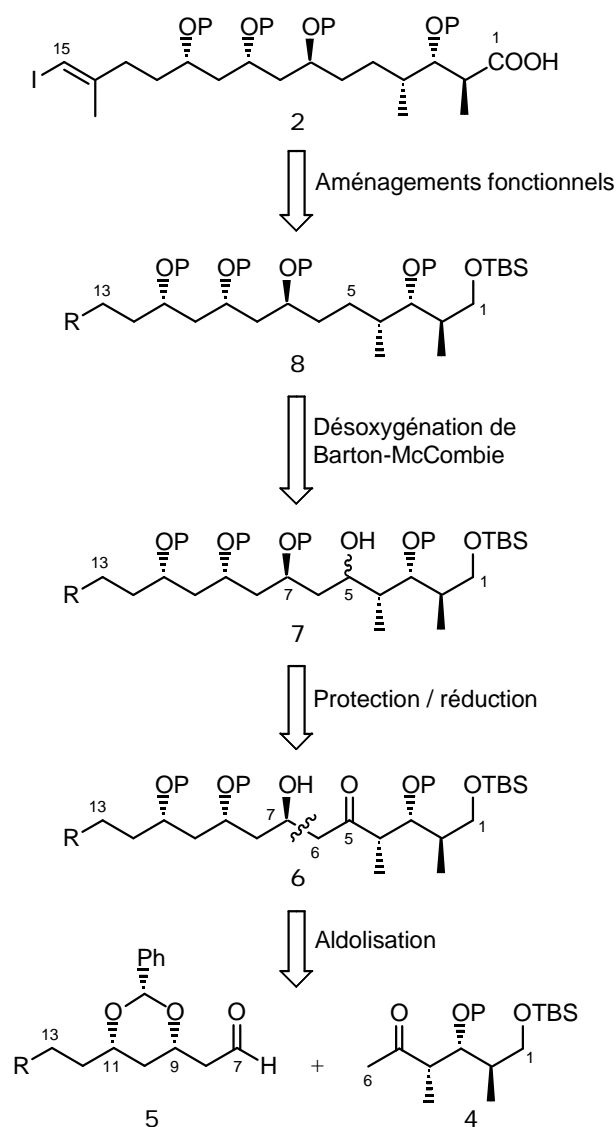


Schéma 38 : Rétrosynthèse de la partie haute 2

La méthylcétone **4** serait construite à partir de l'amide de Weinreb **11** correspondant, dont la synthèse, effectuée à partir d'une réaction d'aldolisation de type Evans entre la *N*-propionyloxazolidinone **9** et l'aldéhyde optiquement actif **10**, a été décrite par Heathcock *et al*<sup>40</sup> (Schéma 39).

<sup>40</sup> Clark, D. L.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 5878-5879.

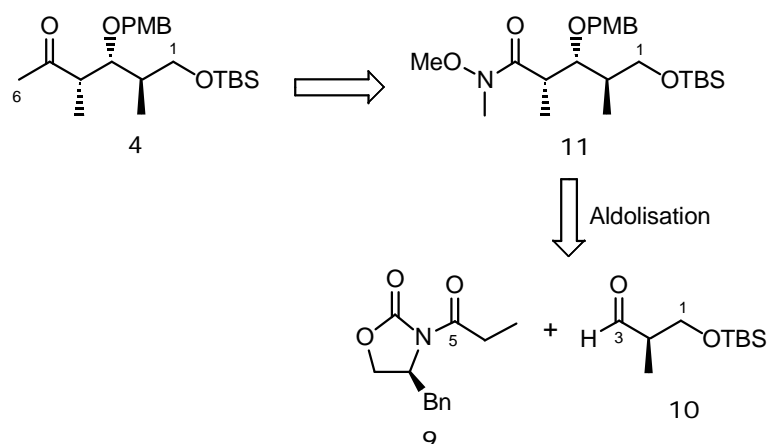


Schéma 39 : Rétrosynthèse du fragment C1-C6 4

La mise en place du 1,3-diol *syn* contenu dans le fragment 5 serait effectuée par addition conjuguée intramoléculaire d'un hémiacétalate formé *in situ* à partir du benzaldéhyde et de l'alcool homoallylique 13 (Schéma 40). Une réduction permettrait ensuite d'accéder à l'aldéhyde 5. L'ester conjugué 13 proviendrait d'une réaction de métathèse croisée entre l'alcool homoallylique 12 et l'acrylate de méthyle.

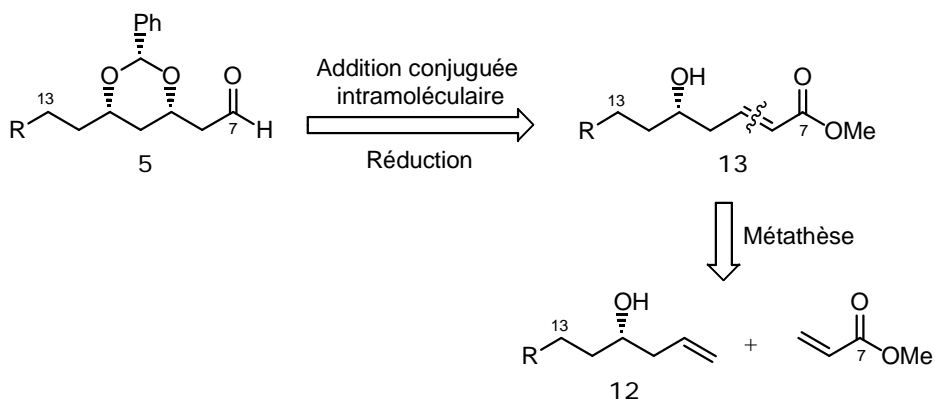


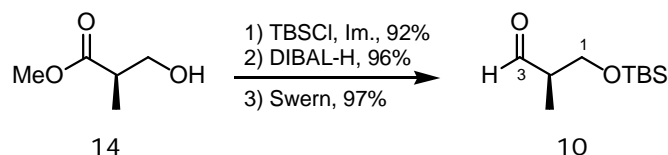
Schéma 40 : Rétrosynthèse du fragment C7-13 5

## II. Synthèse du fragment C1-C6

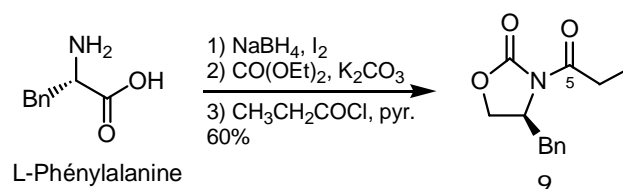
Le fragment C1-C6 4 est préparé à partir du (+)-(*R*)-3-hydroxy-2-méthylpropionate d'éthyle 14 commercial suivant un schéma de synthèse décrit jusqu'à l'amide de Weinreb 11 par Heathcock *et al.*<sup>40</sup>



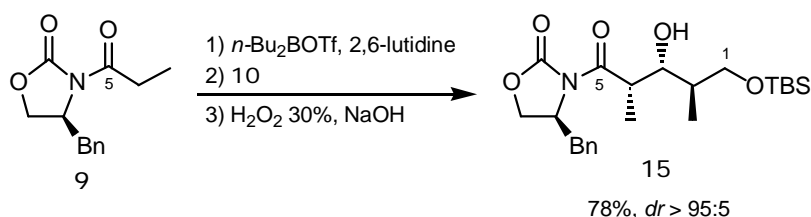
L'ester **14** subit trois étapes de protection-réduction-oxydation pour conduire à l'aldéhyde optiquement actif **10** selon la méthode décrite par Burke *et al*<sup>41</sup> (Schéma 41). Cet aldéhyde préfigure les carbones C1-C3.

Schéma 41 : Synthèse de l'aldéhyde **10**

La *N*-propionyloxazolidinone **9** est préparée en trois étapes à partir de la L-phénylalanine (Schéma 42).<sup>42</sup>

Schéma 42 : Synthèse de la *N*-propionyloxazolidinone **9**

Une aldolisation asymétrique de type Evans<sup>43</sup> permet ensuite d'obtenir le fragment C1-C6 **15** en couplant les composés **9** et **10**. L'énolate *Z* de la *N*-propionyloxazolidinone **9**, formé en présence de triflate de di-*n*-butylbore et de triéthylamine, est condensé sur l'aldéhyde **10** pour donner l'aldol *syn* **15** avec un rendement de 78% et une diastéréosélectivité > 95:5, déterminée par RMN <sup>1</sup>H (Schéma 43).

Schéma 43 : Synthèse de l'aldol **15**

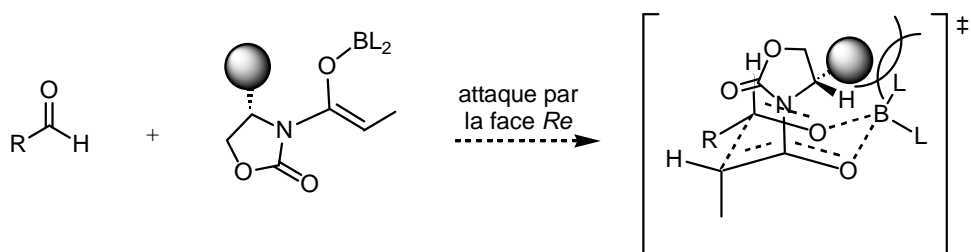
Les états de transition de la réaction sont de type Zimmerman-Traxler et font intervenir l'énolate *Z* uniquement. Pour des raisons de conjugaison, l'oxazolidinone se place

<sup>41</sup> Burke, S. D.; Cobb, J. E.; Takeuchi, K. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 2138-2151.

<sup>42</sup> Evans, D. A.; Gage, J. R. In *Organic Syntheses*; White, J. D., Ed.; *Organic Syntheses*, **1989**; Vol. 68, 77-82.

<sup>43</sup> Evans, D. A.; Gage, J. R. In *Organic Syntheses*; White, J. D., Ed.; *Organic Syntheses*, **1989**; Vol. 68, 83-91.

dans le plan de l'énolate. La fonction amide de la copule chirale peut donc adopter deux positions. Dans le cas de l'attaque par la face *Si*, la fonction amide se place de façon à minimiser le moment dipolaire de l'énolate. Dans le cas de l'attaque sur la face *Re*, cette conformation créerait une interaction défavorable entre le benzyle et le groupe L (butyle) axial (Schéma 44) (la boule représentée symbolise le groupe benzyle).

Schéma 44 : Attaque par la face *Re*

Dans le cas de l'attaque sur la face *Re*, il y a donc rotation de 180° de l'auxiliaire chirale qui adopte la conformation dans laquelle le moment dipolaire est maximal. Les états de transition les plus probables sont donc représentés ci-dessous (Schéma 45) :

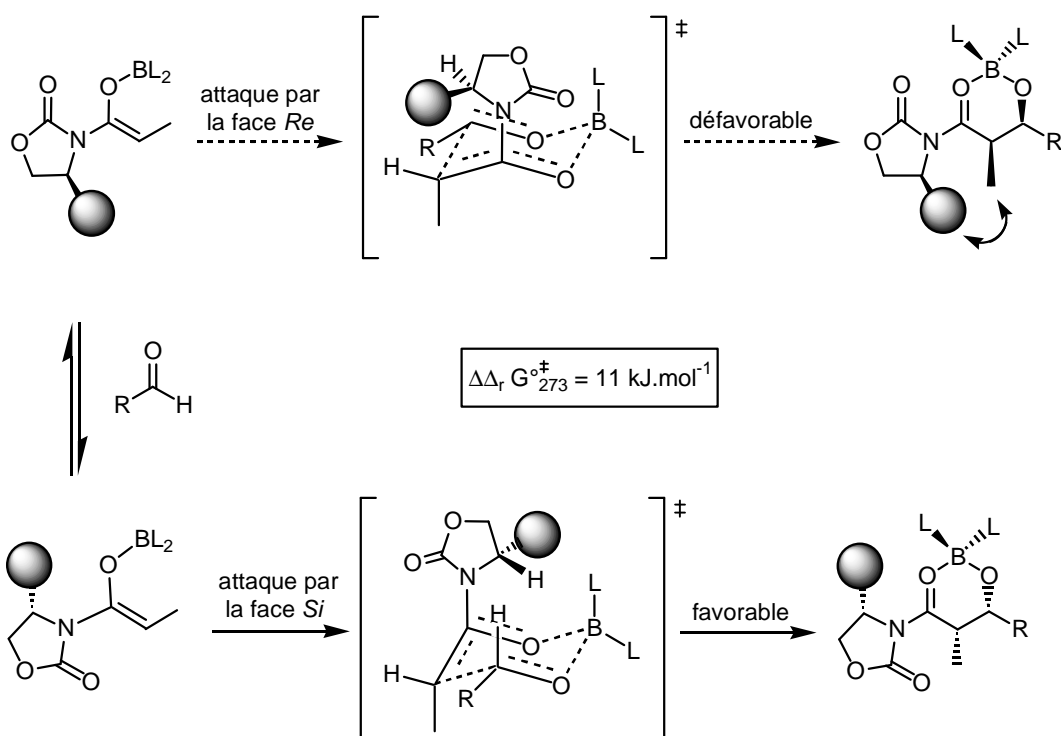


Schéma 45 : Etats de transition de l'aldolisation

Selon les auteurs,<sup>43</sup> lors de l'attaque par la face *Re*, une interaction naissante entre le groupe méthyle et le benzyle déstabilise cet état de transition d'environ 11 kJ.mol<sup>-1</sup> à 273 K par rapport à l'état de transition résultant de l'attaque sur la face *Si*. L'aldol obtenu résulte donc de l'attaque de la face *Si* de l'aldéhyde.

L'aldol **15** est ensuite transformé en l'amide de Weinreb **11** correspondant, en présence de triméthylaluminium et de chlorhydrate de *N,O*-diméthylamine, puis l'hydroxyle libre est protégé sous la forme d'un éther *para*-méthoxybenzylique avec un rendement de 82% pour les deux étapes (Schéma 46).

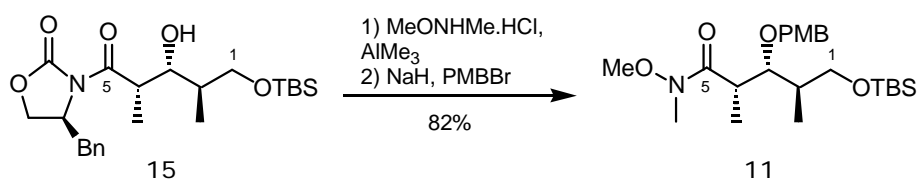


Schéma 46 : Synthèse de l'amide de Weinreb **11**

La méthylcétone **4** est finalement obtenue en traitant l'amide **11** par du méthyllithium avec un rendement de 96% (Schéma 47).

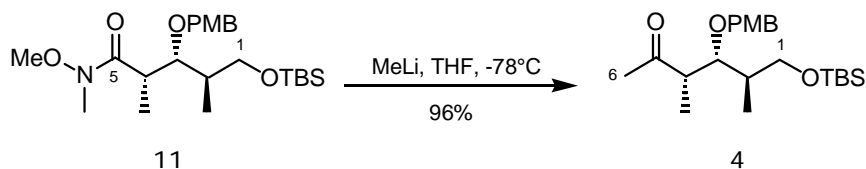


Schéma 47 : Synthèse de la méthylcétone **4**

Le fragment C1-C6 **4** optiquement actif est donc préparé en quatre étapes à partir de l'aldéhyde optiquement actif **10** avec un rendement global de 61% (Schéma 48).

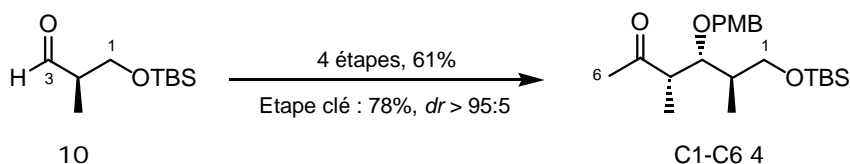


Schéma 48 : Synthèse du fragment C1-C6 **4**

### III. Synthèse du fragment C7-C13

Nous avons choisi d'effectuer la mise en place du motif 1,3-diol *syn* contenu dans le fragment **5** par l'addition conjuguée intramoléculaire d'un hémiacétalate formé *in situ* à partir du benzaldéhyde et d'un alcool homoallylique (Schéma 49).

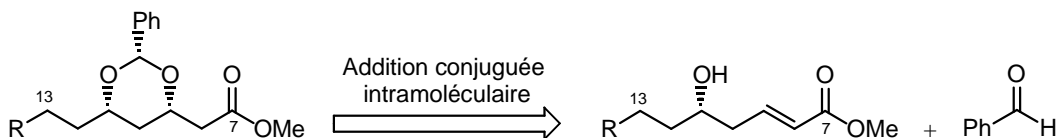


Schéma 49 : Réaction d'addition conjuguée intramoléculaire

#### III.1. Mise en place du motif 1,3-diol *syn* par addition conjuguée intramoléculaire

D. A. Evans et J. Prunet<sup>32</sup> ont mis au point l'addition conjuguée intramoléculaire d'un hémiacétalate sur un accepteur de Michael pour synthétiser des motifs de type 1,3-diol *syn* protégé. Cette réaction est facile à mettre en oeuvre et compatible avec de nombreux groupes fonctionnels car elle nécessite des conditions très douces. Elle a ainsi été utilisée dans plusieurs synthèses totales de produits naturels comme le discodermolide,<sup>44</sup> l'altohyrtine A,<sup>45</sup> l'altohyrtine C<sup>46</sup> ou encore la cochléamycine A.<sup>47</sup> Récemment, le groupe de O'Doherty a développé une stratégie de synthèse de 1,3-diols *syn* 2-substitués à partir de diénoates en utilisant cette réaction.<sup>48</sup>

##### a. Résultats expérimentaux

La construction diastéréosélective de 1,3-diols *syn* est réalisée *via* une addition conjuguée intramoléculaire sur un accepteur de Michael (Schéma 50).

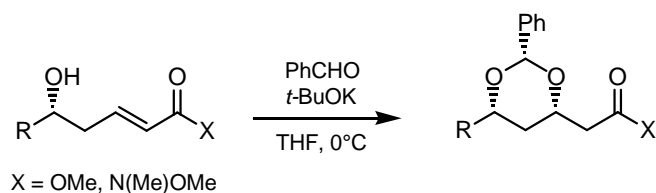
<sup>44</sup> Hung, D. T.; Nerenberg, J. B.; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11054-11080.

<sup>45</sup> Hayes, C. J.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2678-2679.

<sup>46</sup> Evans, D. A.; Coleman, P. J.; Carlos Dias, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 2738-2741.

<sup>47</sup> Dineen, T. A.; Roush, W. R. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2043-2046.

<sup>48</sup> Ahmed, Md. M.; Mortensen, M. S.; O'Doherty, G. A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7741-7746.



R	Rendement	Sélectivité
Et	79%	>95:5
<i>i</i> -Pr	71%	>95:5
PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	73%	96:4

Schéma 50 : Addition conjuguée intramoléculaire

Cette réaction a été étudiée sur des substrats de type ester et amide conjugués. Il est nécessaire d'ajouter à 0°C 1,1 équivalents de benzaldéhyde et 0,1 équivalents de *tert*-butylate de potassium, ces deux opérations étant répétées deux fois à 15 min d'intervalle, afin d'obtenir une conversion optimale.

En effet, l'addition fractionnée permet de maintenir une concentration non négligeable d'aldéhyde dans le milieu, celui-ci étant consommé parallèlement par une réaction de Cannizzaro. La réaction conduit alors avec de bons rendements et une excellente sélectivité à la formation du 1,3-diol *syn* protégé sous forme de benzyldène acétal. L'utilisation d'autres bases comme KHMDS donne des rendements et des sélectivités similaires.

### b. Mécanisme

Le mécanisme proposé comporte la formation intermédiaire d'un hémiacétalate qui s'additionne de manière réversible sur l'accepteur de Michael pour former l'énolate du dioxane (Schéma 51). Cet énolate est suffisamment basique pour arracher le proton de l'alcool homoallylique de départ, ce qui permet d'utiliser une quantité catalytique de base.

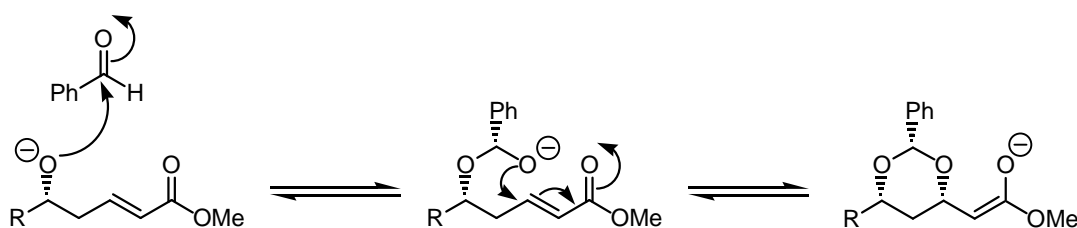


Schéma 51 : Mécanisme de la réaction

## c. Sélectivité

Cette réaction, sous contrôle thermodynamique, conduit très majoritairement au 1,3-diol *syn* protégé dans lequel tous les substituants sont en position équatoriale (Schéma 52). Les auteurs ont montré que le benzyldène acétal *anti*, formé dans le milieu, s'isomérisé dans les conditions réactionnelles *via* une rétro-addition de Michael pour donner le diastéréoisomère *syn* plus stable. La structure de l'isomère majoritaire a été confirmée par la présence d'effets nOe entre les protons axiaux.

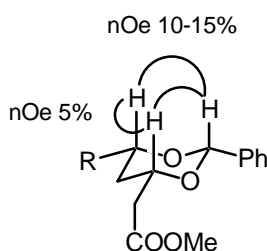
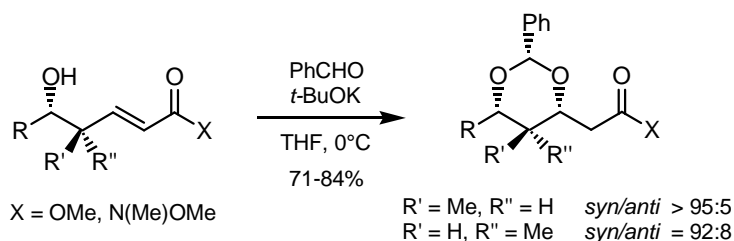


Schéma 52 : Structure de l'isomère majoritaire

La sélectivité de cette réaction a également été étudiée pour des substrats possédant un substituant méthyle en position allylique. La réaction s'effectue avec des rendements comparables aux exemples précédents (Schéma 53). La présence d'un méthyle en *anti* par rapport au groupe hydroxyle conduit au 1,3-diol *syn* protégé avec une sélectivité supérieure à 95:5. La présence d'un méthyle en *syn* par rapport au groupe hydroxyle induit une légère diminution de la sélectivité : le rapport *syn/anti* est alors de 92:8. Dans ce cas, la présence d'un groupe méthyle en position axiale défavorise la forme chaise conduisant au diol *syn*, ce qui explique la légère augmentation de la proportion de diol *anti*.

Schéma 53 : Sélectivité avec un substituant méthyle en position *g*

Cette réaction simple à mettre en oeuvre et donnant d'excellents résultats a donc été choisie pour installer le motif 1,3-diol *syn* présent dans le fragment C7-C15.

## III.2. Synthèse du fragment C7-C15

### a. Rétrosynthèse envisagée

Dans la première synthèse du fragment C7-C15 effectuée au laboratoire,<sup>29</sup> on a choisi de masquer l'iodure vinylique présent en C15 par un alcyne silylé. L'introduction du méthyle en C14 pourrait alors être effectuée à partir de l'alcyne déprotégé par une réaction de méthylation catalysée au zirconium suivie d'un échange métal-halogène conduisant à l'iodure vinylique.

La mise en place du 1,3-diol *syn* contenu dans le fragment C7-C15 **19** serait effectuée par addition intramoléculaire d'un hémiacétalate sur l'amide de Weinreb conjugué **18** (Schéma 54). En effet, un amide de Weinreb, de par sa structure, ne subit que des réactions de monoaddition qui permettent de le transformer facilement en aldéhyde (par monoaddition d'hydruure) ou en cétone (par monoaddition d'un organolithien par exemple).

Ce dernier composé proviendrait d'une réaction de type Wittig entre l'aldéhyde optiquement actif **16** et le phosphorane **17**.

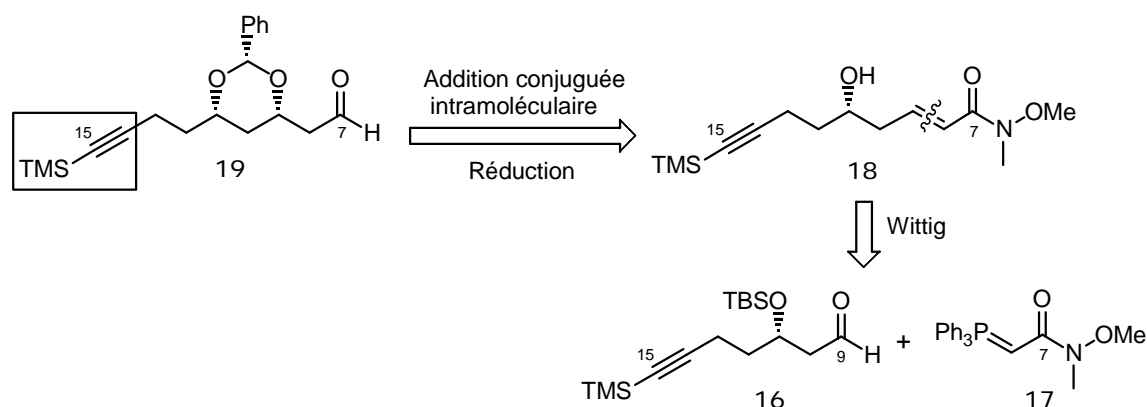


Schéma 54 : Rétrosynthèse du fragment C7-C15 **19**

### b. Synthèse de l'aldéhyde **16**

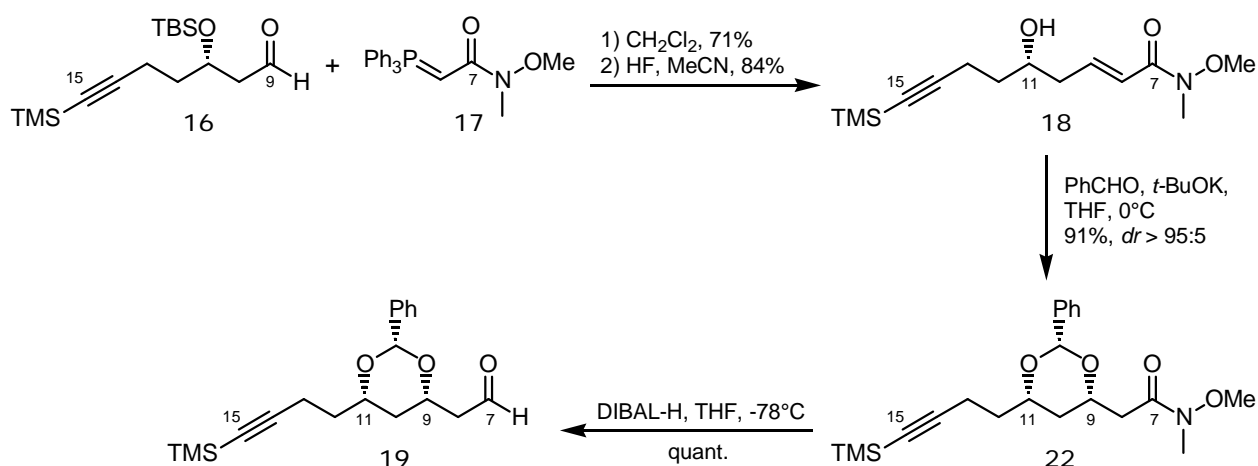
L'asymétrie présente dans l'aldéhyde **16** est introduite par une réaction d'allylation asymétrique de Brown<sup>49</sup> du 5-triméthylsilyl-4-pentynal **20**, ce dernier étant obtenu en deux étapes de protection et oxydation du 4-pentyn-1-ol commercial (Schéma 55). La copule

<sup>49</sup> Jadhav, P. K.; Bhat, K. S.; Perumal, P. T.; Brown, H. C. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 432-439.

L'excès énantiomérique, déterminé à partir de l'ester de Mosher dérivé du produit d'allylation, est supérieur à 90%.

Une réaction de Wittig entre l'aldéhyde **16** et le phosphorane **17** conduit ensuite au seul isomère *E* de l'amide de Weinreb conjugué. Cette réaction permet non seulement d'introduire les carbones C7 et C8 mais aussi de mettre en place l'accepteur de Michael pour la construction du motif 1,3-diol *syn*. L'alcool homoallylique **18** est obtenu après déprotection du groupement hydroxyle en C11 avec un rendement de 60% sur deux étapes (Schéma 56).



Schéma 56 : Synthèse du fragment C7-C15 **19**

La mise en place du 1,3-diol *syn* est effectuée sur l'alcool homoallylique **18** grâce à la réaction d'addition conjuguée d'un hémiacétalate sur l'amide de Weinreb conjugué, à partir de benzaldéhyde et d'une quantité catalytique de *tert*-butylate de potassium à 0°C. Le benzylidène acétal **22** est obtenu avec un rendement de 91% sous la forme d'un seul diastéréoisomère (*dr* > 95:5). L'amide de Weinreb est ensuite réduit par l'hydruide de diisobutylaluminium dans le THF à -78°C pour conduire à l'aldéhyde **19** avec un rendement quantitatif.

En résumé, le fragment C7-C15 **19** possédant les centres C9 et C11 avec la stéréochimie désirée, est obtenu en sept étapes à partir de l'aldéhyde **20** avec un rendement global de 20% (Schéma 57).

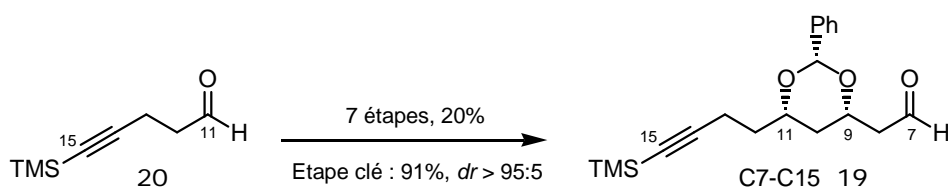


Schéma 57 : Résumé

### III.3. Optimisation de la synthèse du fragment C7-C15

#### a. Nouvelle voie de synthèse envisagée

Afin d'optimiser la synthèse précédemment décrite, nous avons cherché à passer directement de l'alcool homoallylique **24** à un précurseur de l'addition conjuguée **18** (Schéma 58).

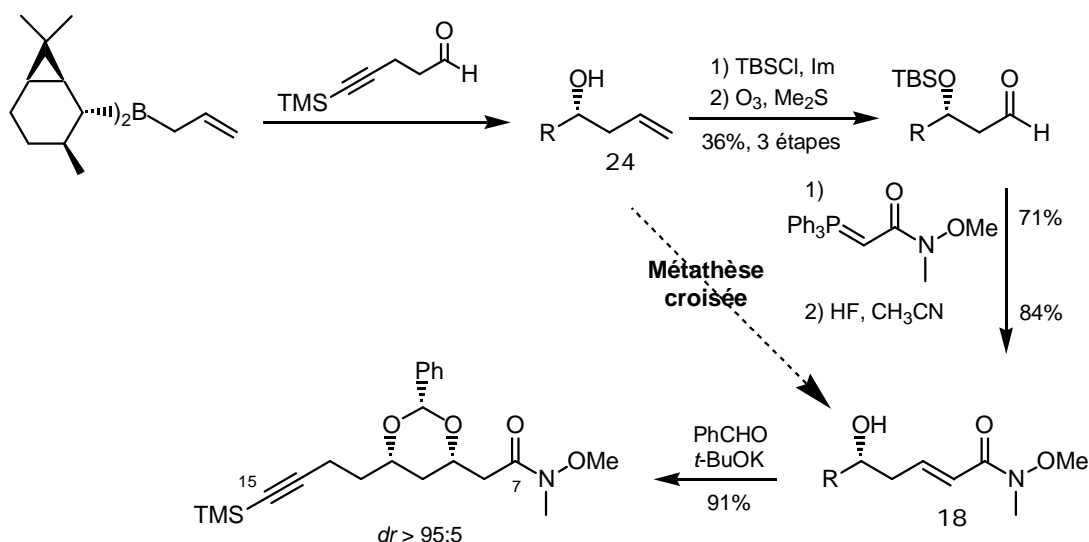


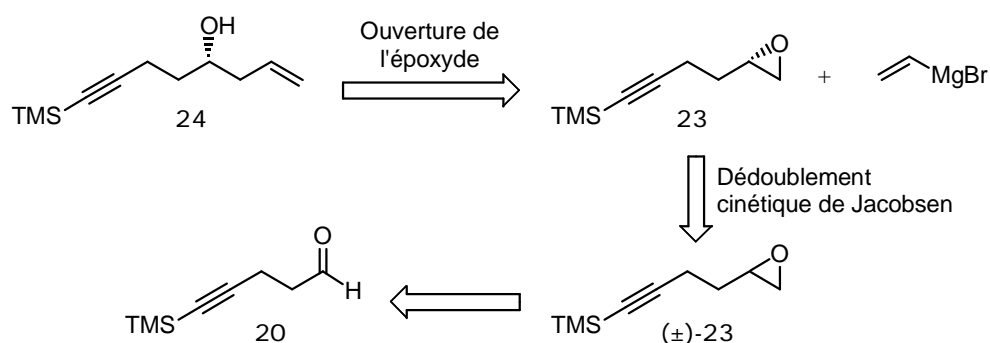
Schéma 58 : Nouvelle voie de synthèse envisagée

Une réaction de métathèse croisée entre l'alcool homoallylique **24** et une oléfine appropriée nous permettrait ainsi d'économiser trois étapes pour la construction du motif amide ou ester conjugué.

Pour valider cette approche, nous avons tout d'abord essayé de développer une nouvelle synthèse de l'alcool homoallylique **24** afin d'améliorer le rendement et d'introduire l'énantiosélectivité de manière plus efficace.

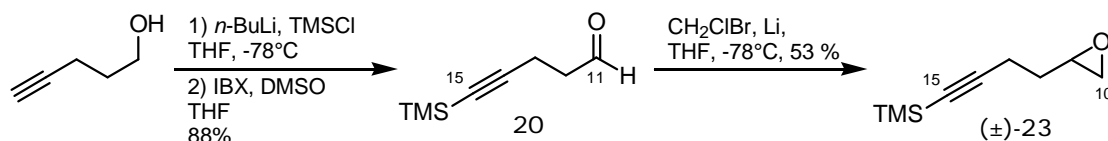
#### b. Synthèse de l'alcool homoallylique **24**

Nous avons envisagé une nouvelle voie de synthèse de l'alcool homoallylique **24**, reposant sur l'ouverture de l'époxyde **23** par le bromure de vinylmagnésium (Schéma 59).

Schéma 59 : Rétrosynthèse de l'alcool homoallylique **24**

L'époxyde **23** optiquement pur pourrait être obtenu par un dédoublement cinétique de Jacobsen catalysé par un complexe de cobalt à partir de l'époxyde racémique (±)-**23**. Nous reviendrons sur les détails de cette réaction par la suite. Le composé (±)-**23** serait synthétisé à partir de l'aldéhyde **20** précédemment utilisé.

Ainsi, le 5-triméthylsilyl-4-pentynal **20** est obtenu par protection puis oxydation du 4-pentyn-1-ol commercial avec un rendement de 88% sur deux étapes (Schéma 60).

Schéma 60 : Synthèse du composé (±)-**23**

L'aldéhyde **20** est ensuite converti en époxyde homologué d'un carbone par l'addition du chlorométhyllithium, généré *in situ* à partir du chlorobromométhane et d'un excès de lithium dans le THF.<sup>50,51</sup> L'alcoolate obtenu cyclise alors à température ambiante pour fournir l'époxyde racémique (±)-**23** avec 53% de rendement.

Nous avons également testé la réaction d'époxydation de Corey-Chaykovsky<sup>52</sup> faisant intervenir le méthylure de diméthylsulfoxonium ( $\text{Me}_2\text{S}^+\text{OCH}_2^-$ ) ou de diméthylsulfonium ( $\text{Me}_2\text{S}^+\text{CH}_2^-$ ) en présence d'hydruure de sodium dans le DMSO, mais nous n'avons pas observé la formation du produit désiré.

<sup>50</sup> Sadhu, K. M.; Matteson, D. S. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 795-798.

<sup>51</sup> Beaulieu, P. L.; Wernic, D. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3635-3645.

<sup>52</sup> Corey, E. J.; Chaykovsky, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 1353-1364.

Les essais menés pour obtenir l'époxyde ( $\pm$ )-**23** avec un meilleur rendement en partant de l'épichlorohydrine n'ont pas non plus donné de résultats intéressants (Schéma 61). Nous avons tout d'abord essayé de former le magnésien à partir du bromure de TMS-propargyle pour le faire réagir sur l'époxyde en présence de CuI, mais le produit attendu n'a pas été observé. Une seconde voie utilisant le lithien obtenu par déprotonation du propyne silylé par le *n*-butyllithium en présence de TMEDA et d'éthérate de trifluorure de bore n'a pas donné de résultats intéressants.

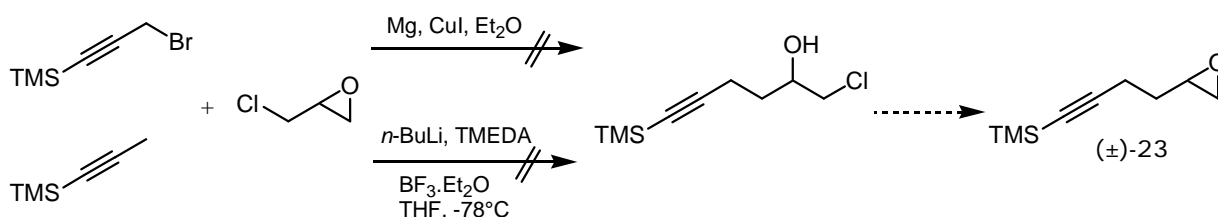


Schéma 61 : Essais menés avec l'épichlorohydrine

Afin de tester directement l'étape de métathèse croisée avec l'acrylate de méthyle, nous avons terminé la synthèse racémique de l'alcool homoallylique ( $\pm$ )-**24** par l'attaque du bromure de vinylmagnésium sur l'époxyde ( $\pm$ )-**23** en présence d'une quantité catalytique d'iodure de cuivre avec un rendement de 85% (Schéma 62).

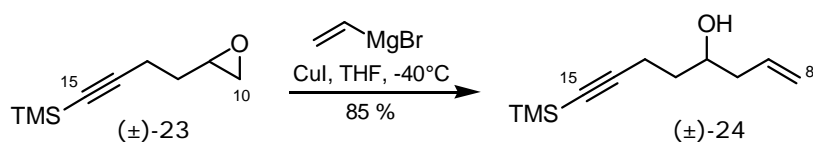


Schéma 62 : Synthèse du composé ( $\pm$ )-**24**

Ainsi, nous avons synthétisé le fragment C8-C15 ( $\pm$ )-**24** en quatre étapes à partir du 4-pentyn-1-ol avec un rendement global de 40%.

### c. Métathèse croisée avec l'acrylate de méthyle

Connue depuis près de 40 ans dans la chimie des polymères, ce n'est que depuis les années 1990 que la métathèse des oléfines est devenue un des outils synthétiques les plus puissants en chimie organique.<sup>53</sup> Cela est dû à l'énorme contribution des récents lauréats du

<sup>53</sup> Pour une revue récente sur l'utilisation des réactions de métathèse en synthèse organique, voir : Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4490-4527.

prix Nobel de Chimie<sup>54</sup> Yves Chauvin (pour ses études sur le mécanisme de la réaction) ainsi que Richard R. Schrock et Robert H. Grubbs (pour la découverte et le développement de catalyseurs très efficaces).

► Principe de la métathèse

La métathèse des oléfines est une réaction d'échange statistique de doubles liaisons carbone-carbone entre différents alcènes, catalysée par des carbènes de métaux de transition.

La réaction de métathèse peut être un processus intermoléculaire et permettre le couplage de deux oléfines. On parle alors de métathèse croisée (CM = Cross Metathesis) (Schéma 63).<sup>55</sup>

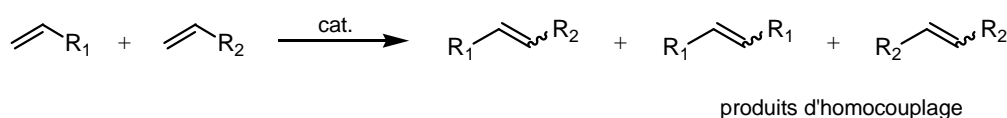


Schéma 63 : Principe de la réaction de métathèse croisée

Le processus peut aussi être intramoléculaire : la métathèse cyclisante (RCM = Ring Closing Metathesis) permet alors d'accéder à des cycles hautement fonctionnalisés à partir de composés diéniques.

► Mécanisme et catalyseurs

Le mécanisme de cette réaction a été décrit en premier lieu par Chauvin dans les années 1970.<sup>56</sup> Le Schéma 64 montre le cycle catalytique proposé pour la métathèse cyclisante.

---

<sup>54</sup> Chauvin, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 3740-3747; Schrock, R. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 3748-3759; Grubbs, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 3760-3765.

<sup>55</sup> Pour des revues sur les développements récents de la métathèse croisée, voir : a) Blackwell, H. E.; O'Leary, D. J.; Chatterjee, A. K.; Washenfelder, R. A.; Busmann, D. A.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 58-71; b) Connon, S. J.; Blechert, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 1900-1923; c) Grubbs, R. H. *Tetrahedron* **2004**, 60, 7117-7140; d) Prunet, J. *Current Topics In Medicinal Chemistry* **2005**, 5, 1559-1577; e) *Handbook of Metathesis*, Grubbs, R. H. **2003**, Wiley, 3 volumes.

<sup>56</sup> Hérisson, J.-L.; Chauvin, Y. *Makromol. Chem.* **1971**, 141, 161-176.

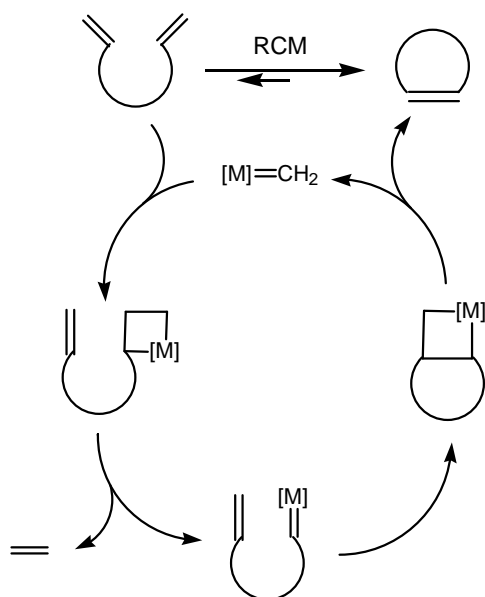


Schéma 64 : Cycle catalytique de la RCM

Il comporte une séquence de cycloadditions / cycloréversions [2+2] mettant en jeu des alcènes, des carbènes métalliques ainsi que des intermédiaires de type métallacyclobutane. Chaque étape de ce mécanisme est réversible. L'équilibre est déplacé dans le sens de la formation des produits grâce à la production d'une molécule volatile, l'éthylène. La réaction est donc entropiquement favorisée.

Un certain nombre de catalyseurs a été développé depuis la découverte de ce mécanisme. Les premiers catalyseurs à base de molybdène ou de tungstène sont désormais remplacés par les catalyseurs à base de ruthénium (Schéma 65). Ceux-ci ont le grand avantage d'être moins sensibles à l'air et à l'humidité, plus tolérants vis-à-vis des fonctions chimiques, notamment les catalyseurs de seconde génération.

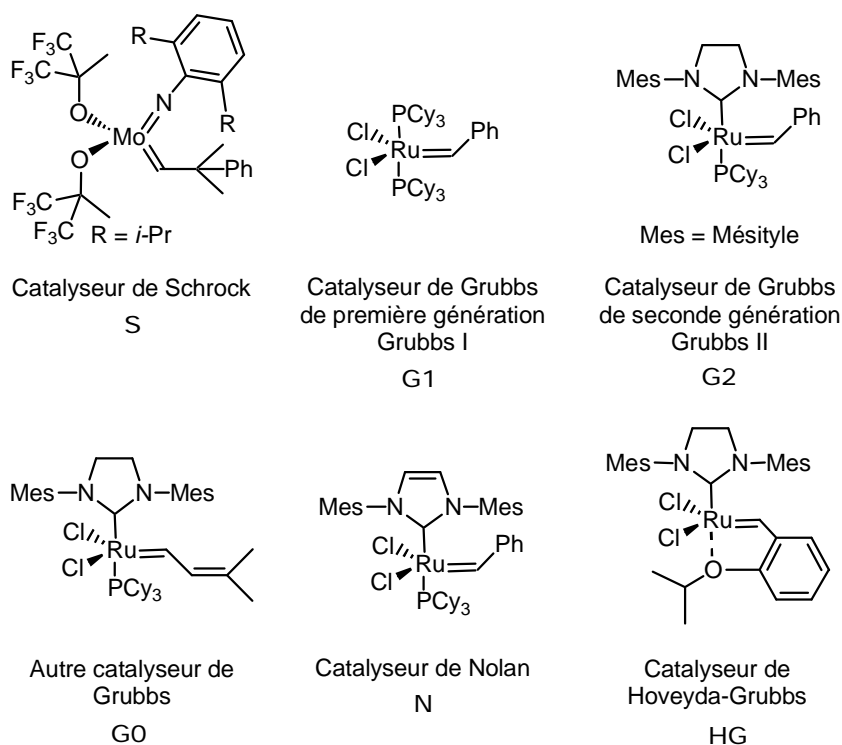


Schéma 65 : Catalyseurs de métathèse

Les catalyseurs de type Grubbs comportent tous un atome de ruthénium à l'état d'oxydation (+II), neutre, à 16 électrons. Il est généralement coordonné à une ou deux phosphines riches en électrons ( $\text{PCy}_3$ ).

La première étape du mécanisme est la dissociation d'un ligand phosphino, ce qui permet la génération de l'espèce carbénique active à 14 électrons (Schéma 66).<sup>57</sup>

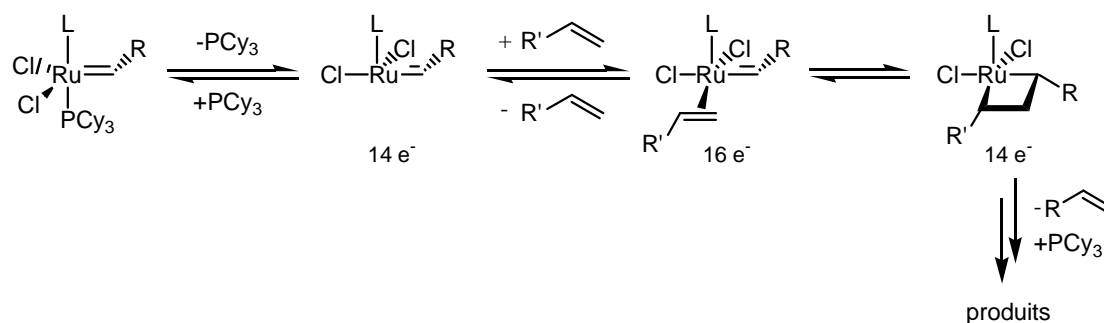


Schéma 66 : Mécanisme de la métathèse pour les catalyseurs de type Grubbs

<sup>57</sup> Dias, E.; Nguyen, S. T.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 3887-3897.

Ce complexe métallique entre alors dans le cycle catalytique et forme un adduit à 16 électrons avec l'oléfine. Le métallacyclobutane résultant est de nouveau une espèce active à 14 électrons.

Malgré ces nombreuses études mécanistiques, certains détails de la réaction de métathèse par les catalyseurs au ruthénium ne sont pas encore complètement élucidés.

► Sélectivité de la métathèse croisée<sup>58</sup>

Grubbs a établi un modèle général empirique, comprenant quatre types distincts d'oléfines, pour prédire la sélectivité de la réaction de métathèse croisée. Les oléfines sont classées selon leur capacité à subir une réaction de dimérisation lors de la métathèse croisée et selon la réactivité de ces dimères vis-à-vis d'une métathèse secondaire, réaction entre l'oléfine produite et le catalyseur propageur (Tableau 1).

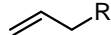

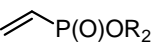
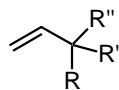

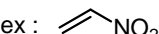
Type I	Dimérisation rapide, dimères réactifs	ex :  R = OH, X, Ph, alkyl, SiR' <sub>2</sub> , NR' <sub>2</sub> ...
Type II	Dimérisation lente, dimères peu réactifs	ex :  R = COOR', CHO, COR', CONR' <sub>2</sub> , CH(OH)R'...
Type III	Pas de dimérisation	ex :   
Type IV	Oléfines inertes vis-à-vis de la CM et spectatrices	ex : 

Tableau 1 : Classement des oléfines

N'interviennent pas dans ces catégories les oléfines qui désactivent le catalyseur. Les oléfines riches en électrons (nucléophiles) ou très peu encombrées appartiennent au type I, les oléfines pauvres en électrons (électrophiles) ou encombrées appartiennent aux types II-IV.

Pour avoir une réaction métathèse croisée sélective, il faut minimiser les produits indésirables (dimères), soit en empêchant leur formation initiale, soit en s'assurant qu'ils peuvent être consommés dans une métathèse secondaire. De plus, il faut éviter que le produit désiré ne soit retransformé en un mélange statistique par cette même métathèse secondaire. Cet événement se produit lorsque deux oléfines de réactivité équivalente (deux

<sup>58</sup> Chatterjee, A. K.; Choi, T.-L.; Sanders, D. P.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11360-11370.



type I ou deux type II) sont mises en réaction. La répartition statistique peut alors uniquement être modifiée par l'utilisation d'un large excès de l'un des réactifs.

D'un autre côté, la métathèse secondaire permet aussi l'isomérisation *cis/trans* conduisant finalement à l'isomère *trans* thermodynamiquement le plus stable et augmente ainsi la stéréosélectivité de la réaction. La métathèse secondaire sera d'ailleurs d'autant plus importante que l'activité du catalyseur vis-à-vis du produit est grande.

Il y a donc un compromis à trouver entre une bonne sélectivité, due à la stabilité du produit vis-à-vis d'une redistribution statistique par métathèse secondaire, et une mauvaise stéréosélectivité si le produit ne peut pas subir d'isomérisation *cis/trans* par ce même procédé.

En général, les métathèses sélectives ont lieu lorsqu'on utilise deux oléfines de types différents, donc de réactivités différentes. Par exemple, la métathèse entre une oléfine terminale de type I et une oléfine moins réactive de type II comme les carbonyles **a,b**-insaturés (acrylates, acrylamides, acide acrylique, vinylcétones) conduit à la formation du produit de métathèse croisée avec une excellente sélectivité et une bonne stéréosélectivité (*E/Z* de 4.5:1 à > 50:1) (Schéma 67).<sup>59</sup>

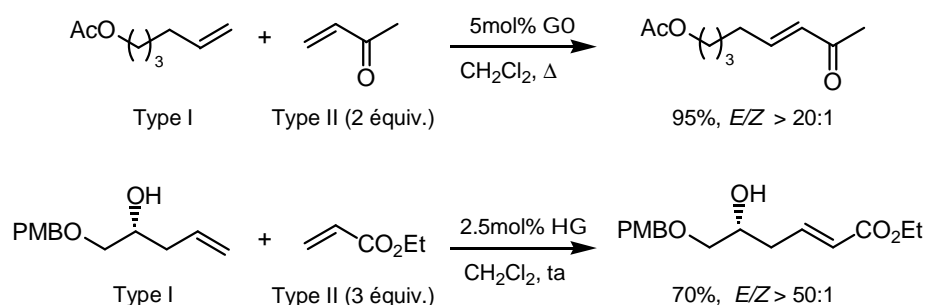


Schéma 67 : Métathèse croisée oléfines de type I / carbonyles **a,b**-insaturés

La bonne stéréosélectivité de la réaction peut ici être expliquée par l'encombrement stérique, la chaîne alkyle et le groupement carbonyle se mettant en *trans* lors des intermédiaires de métathèse.

Les alcools allyliques secondaires (substrats de type II) peuvent être utilisés protégés ou non, mais les groupements protecteurs trop gros conduisent à une stéréosélectivité

<sup>59</sup> Chatterjee, A. K.; Morgan, J. P.; Scholl, M.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 3783-3784; Cossy, J.; BouzBouz, S.; Hoveyda, A. H. *J. Organomet. Chem.* **2001**, 634, 216-221.



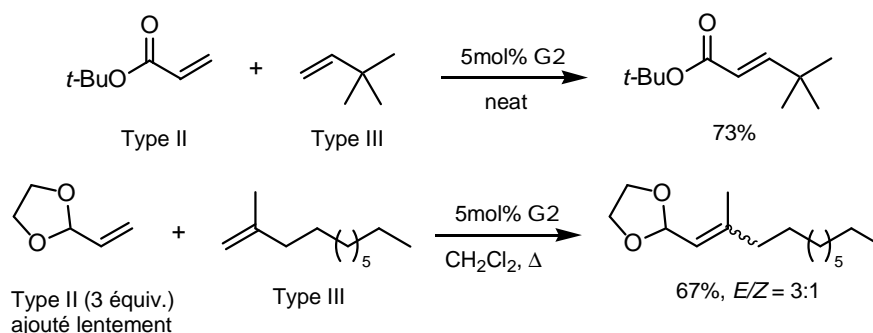
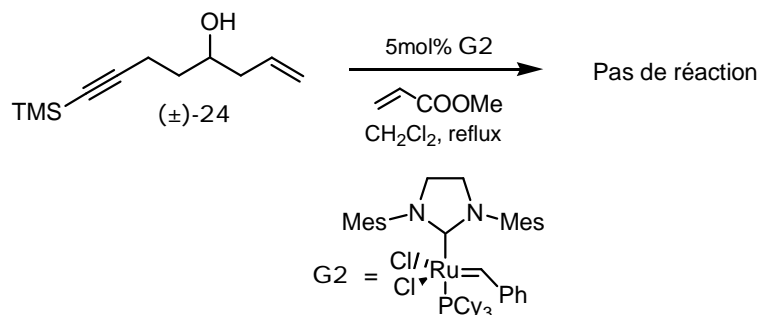


Schéma 70 : Métathèse croisée oléfines de type II / oléfines de type III

Ainsi cette approche empirique sur la réactivité des oléfines, dont nous avons donné ici quelques exemples, est un bon point de départ pour prévoir la sélectivité de la métathèse croisée. Elle permet de mieux maîtriser les facteurs mis en jeu, notamment la suppression de la dimérisation et le contrôle de la métathèse secondaire sur le produit désiré, tous deux dépendant des propriétés stériques et électroniques des oléfines mises en réaction.

► Application à la synthèse du fragment C7-C15

La réaction de métathèse croisée a donc été tentée entre l'alcool homoallylique ( $\pm$ )-**24** et l'acrylate de méthyle en présence du catalyseur de Grubbs de seconde génération **G2** au reflux du dichlorométhane. Malheureusement, aucune trace du produit désiré n'a été observée (Schéma 71).

Schéma 71 : Métathèse croisée avec le composé ( $\pm$ )-**24**

Il semble que cet échec soit dû à la présence de la triple liaison. Ce même résultat a déjà été observé lors de réactions de métathèse cyclisante sur des substrats de type ényne par Danishefsky<sup>60</sup> ou Nishida.<sup>61</sup> De plus, en 2003 Chang *et al* ont montré qu'en présence d'un

<sup>60</sup> Yang, Z.-Q.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9602-9603; Yang, Z.-Q.; Geng, X.; Solit, D.; Pratilas, C. A.; Rosen, N.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7881-7889.

<sup>61</sup> Ono, K.; Nagata, T.; Nishida, A. *Synlett*, **2003**, 1207-1209.

alcyne le ruthénium semble être complexé par la triple liaison, ce qui empêcherait le cycle catalytique de fonctionner (Schéma 72).<sup>62</sup>

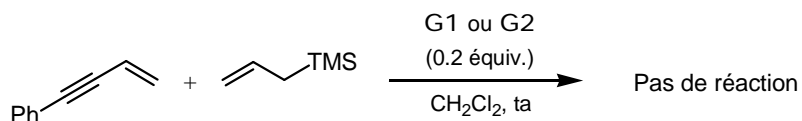


Schéma 72 : Essai de métathèse croisée avec une ényne conjuguée

Ceci a été confirmé par spectroscopie infra-rouge : la bande d'élongation de la triple liaison de l'ényne se déplace progressivement de  $2217\text{ cm}^{-1}$  à  $2151\text{ cm}^{-1}$  au fur et à mesure de l'addition de catalyseur, correspondant bien à un affaiblissement de la triple liaison dû à une complexation par le métal. L'addition d'un demi-équivalent de catalyseur entraîne finalement la disparition de la bande initiale de la triple liaison, suggérant que deux alcynes se complexent sur le ruthénium. Cette complexation a été confirmée par RMN  $^1\text{H}$  : le pic du carbène initial ( $\delta = 18,99\text{ ppm}$ ) disparaît progressivement au profit de l'apparition d'un nouveau pic ( $\delta = 18,29\text{ ppm}$ ) correspondant à l'apparition d'un nouveau complexe.

La triple liaison présente sur ce composé a donc d'abord été protégée par complexation avec le dicobalt hexacarbonyle pour conduire au composé ( $\pm$ )-**25** avec un rendement de 95% (Schéma 73). La métathèse croisée entre ce composé et l'acrylate de méthyle en présence du complexe carbénique de ruthénium **G2** au reflux du dichlorométhane a alors fourni exclusivement l'isomère *E* ( $\pm$ )-**26** recherché, avec une conversion de 55% et un rendement corrigé de 58%.<sup>61</sup> Ce dernier a finalement été décomplexé par traitement avec le *N*-oxyde de *N*-méthylmorpholine dans le dichlorométhane pour conduire à l'ester conjugué ( $\pm$ )-**27** avec un rendement de 80%.

<sup>62</sup> Kang, B.; Kim, D.-h.; Do, Y.; Chang, S. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3041-3043.

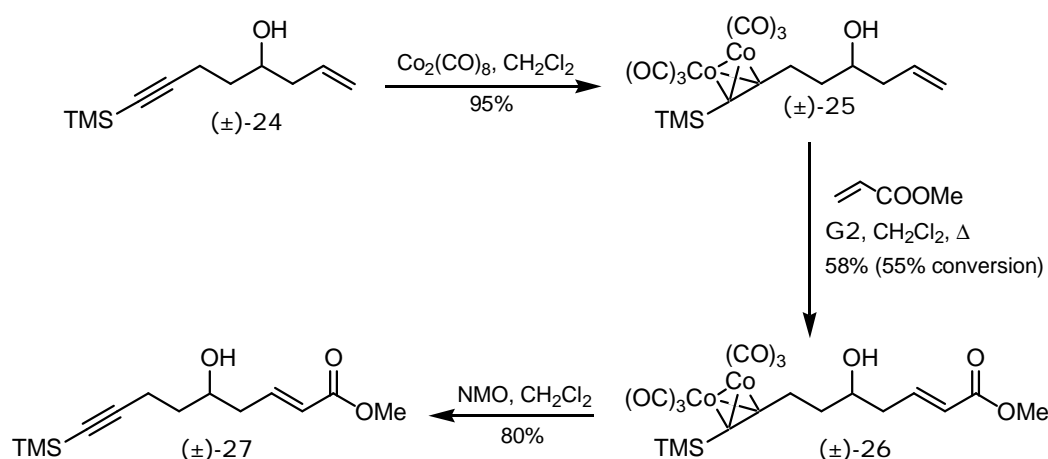


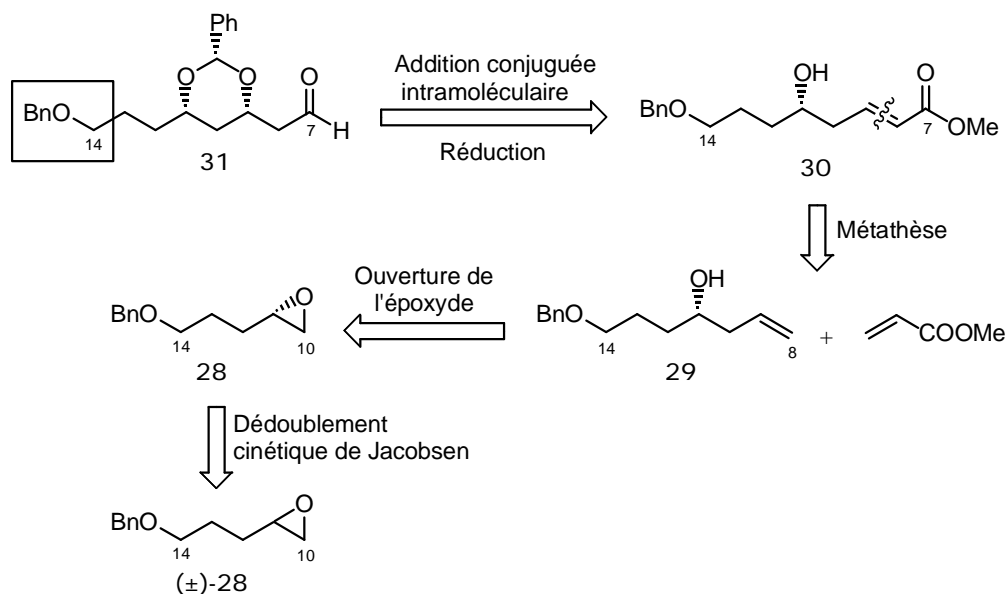
Schéma 73 : Métathèse croisée avec la triple liaison protégée

Le fait que la métathèse croisée ne fonctionne pas directement avec l'alcool homoallylique (±)-**24** et les difficultés rencontrées lors de la synthèse des précurseurs de ce composé nous ont conduits à revoir notre stratégie de synthèse pour le fragment C7-C15 du dolabélide C et à tester la voie de synthèse précédente sur un nouveau composé ne possédant pas une fonction alcyne mais un alcool protégé en C14.

### III.4. Synthèse du fragment C7-C14

Une voie de synthèse alternative a donc été élaborée et nous avons choisi l'époxyde **28** possédant un groupement benzyloxy en C14 comme précurseur du fragment C7-C14 (Schéma 74). Le carbone en C15 sera introduit à la fin de la synthèse.

De la même manière que précédemment, la mise en place du 1,3-diol *syn* contenu dans le fragment C7-C14 **31** serait effectuée par addition intramoléculaire d'un hémiacétalate sur l'ester conjugué **30**. Ce dernier serait obtenu par une réaction de métathèse croisée entre l'alcool homoallylique **29** et l'acrylate de méthyle en présence d'un catalyseur au ruthénium. Le composé **29** proviendrait de l'ouverture par le bromure de vinylmagnésium de l'époxyde **28**, celui-ci étant lui-même obtenu par dédoublement cinétique de Jacobsen catalysé par un complexe de cobalt à partir de l'époxyde racémique (±)-**28**.


 Schéma 74 : Rétrosynthèse du fragment C7-C14 **31**

### a. Dédoublement cinétique de Jacobsen

L'obtention de l'époxyde de départ **28** énantiomériquement pur repose donc sur un dédoublement cinétique de Jacobsen catalysé par un complexe chiral de cobalt **J** en présence d'eau (Schéma 75).<sup>63</sup>

#### ► Principe du dédoublement cinétique de Jacobsen

A partir d'un époxyde terminal racémique, on récupère l'énantiomère n'ayant pas réagi et un produit 1,2-diol avec de très bons excès énantiomériques.

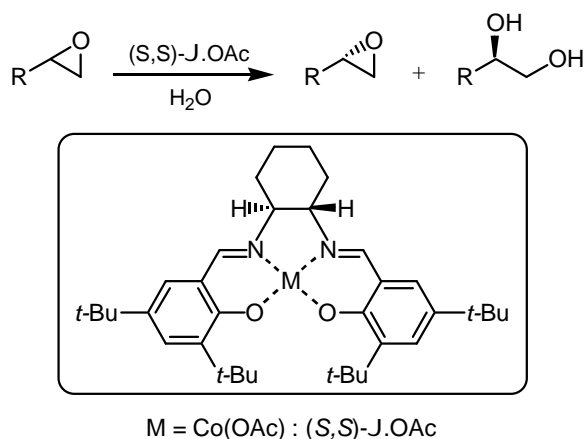


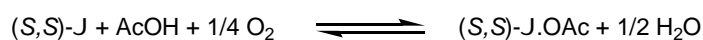
Schéma 75 : Dédoublement cinétique de Jacobsen

<sup>63</sup> Schaus, S. E.; Brandes, B. D.; Larrow, J. F.; Tokunaga, M.; Hansen, K. B.; Gould, A. E.; Furrow, M. E.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 1307-1315.

Après avoir montré que les époxydes *méso* pouvaient subir une ouverture de manière énantiosélective par des nucléophiles variés comme  $\text{TMSN}_3$  en présence d'une quantité catalytique d'un complexe chiral de chrome (III),<sup>64</sup> Jacobsen *et al* ont découvert en 1997 que les complexes chiraux de cobalt (III) catalysaient la réaction d'époxydes terminaux racémiques avec l'eau pour fournir des époxydes terminaux énantiomériquement purs et des diols.<sup>65,66</sup>

Parmi les nombreux avantages de ce dédoublement cinétique on peut souligner l'utilisation non coûteuse de l'eau, la disponibilité des catalyseurs sous les deux formes énantiomériques, la faible quantité de catalyseur nécessaire à la réaction (0.5-5 mol%), sa récupération et réutilisation sans perte d'activité sur plusieurs cycles catalytiques ou encore les conditions de réaction sans solvant.

Le complexe commercial de cobalt (II) est inactif et doit d'abord être soumis à une oxydation aérobie pour fournir un complexe (salen)Co(III)X :



L'utilisation d'un léger excès (0.55 équivalents) d'eau et de 0.5 à 2 mol% de catalyseur par rapport à l'époxyde racémique permettent d'obtenir des époxydes chiraux avec des excès énantiomériques > 99% et de très bons rendements pour une large variété de substrats.

#### ► Mécanisme

Cette réaction est de second ordre par rapport à la concentration en catalyseur, en accord avec un mécanisme dans lequel deux molécules de catalyseur coopèrent dans l'étape cinétiquement déterminante (ECD) pour activer à la fois l'électrophile (l'époxyde) et le nucléophile (l'eau) (Schéma 76).<sup>67</sup>

---

<sup>64</sup> Martinez, L. E.; Leighton, J. L.; Carsten, D. H.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5897-5898.

<sup>65</sup> Tokunaga, M.; Larrow, J. F.; Kakiuchi, F.; Jacobsen, E. N. *Science* **1997**, *277*, 936-938.

<sup>66</sup> Jacobsen, E. N. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 421-431.

<sup>67</sup> Nielsen, L. P. C.; Stevenson, C. P.; Blackmond, D. G.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1360-1362.

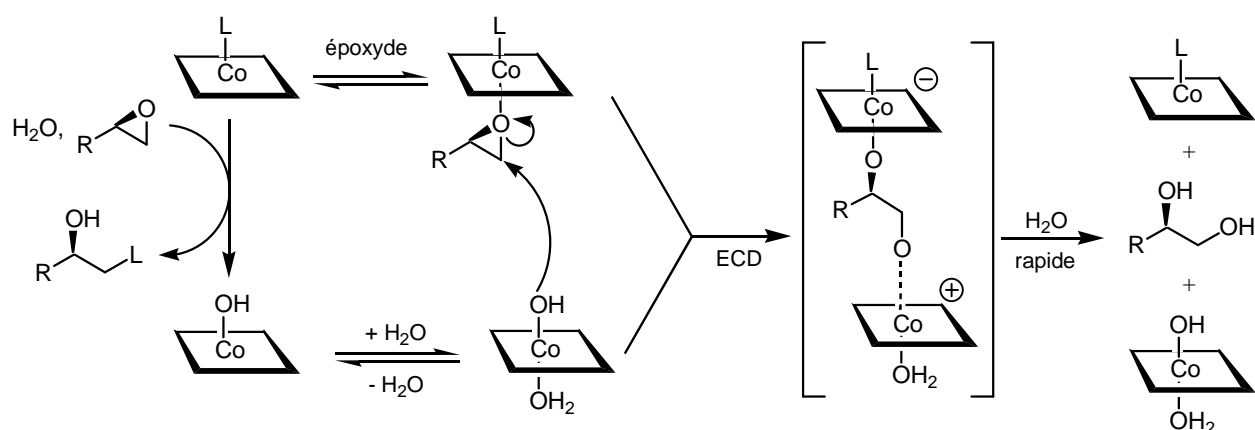
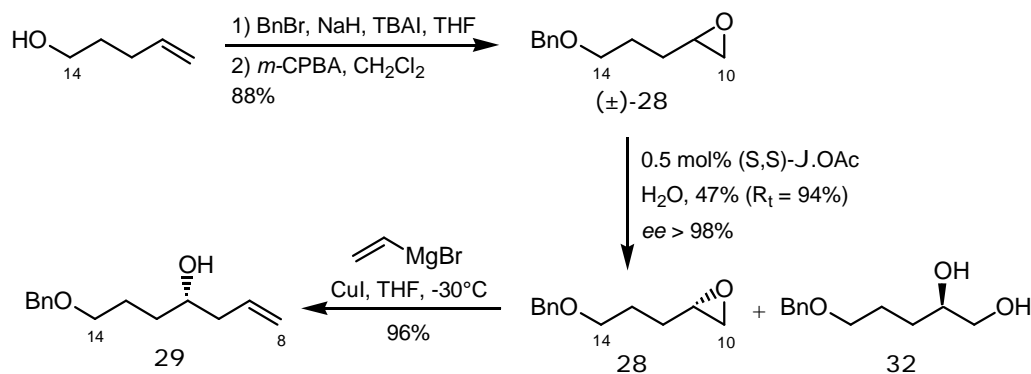


Schéma 76 : Mécanisme de la réaction

Les deux énantiomères de l'époxyde se lient au catalyseur avec une affinité équivalente ; l'énantioselectivité dépend alors de la réaction sélective de l'un des deux complexes avec l'eau. L'espèce active est le complexe Co(III)-OH, générée à partir d'un complexe où  $L \neq OH$ . L'énantioselectivité dépend de la nature du contre-ion : quand L est peu nucléophile, le dédoublement conduit à une très bonne sélectivité. Le complexe acétate (S,S)-J.OAc est le plus fréquemment utilisé.

► Application à la synthèse du fragment C7-C14

La synthèse du fragment C7-C14 commence par celle de l'époxyde racémique ( $\pm$ )-**28** (Schéma 77). Celui-ci est obtenu après protection de l'hydroxyle en C14 sous forme d'éther benzylique puis époxydation de la double liaison terminale du 4-pentén-1-ol commercial avec un bon rendement de 88% pour les deux étapes.

Schéma 77 : Synthèse du composé **29**

L'époxyde **28** est alors obtenu par dédoublement cinétique de Jacobsen en présence du complexe (S,S)-J.OAc avec un excès énantiomérique > 98% mesuré par HPLC, et un



très bon rendement théorique de 94% (qui correspond à un pourcentage du rendement théorique maximum de 50%). Le diol **32** sera utilisé dans la synthèse de la partie basse du dolabélide. L'attaque par le bromure de vinylmagnésium de l'époxyde **28** en présence d'une quantité catalytique d'iodure de cuivre conduit finalement à l'alcool homoallylique **29** avec un excellent rendement de 96%.

### b. Métathèse croisée avec l'acrylate de méthyle

Lors de notre synthèse du fragment C7-C14, l'introduction du groupe ester nécessaire à l'addition conjuguée sur le composé **30** est réalisée par une réaction de métathèse croisée entre l'alcool homoallylique **29** et l'acrylate de méthyle en présence de catalyseur de Grubbs de seconde génération au reflux du dichlorométhane (Schéma 78). L'isomère *E* recherché est obtenu avec une excellente stéréosélectivité (*E/Z* > 98%) et un très bon rendement de 93%.

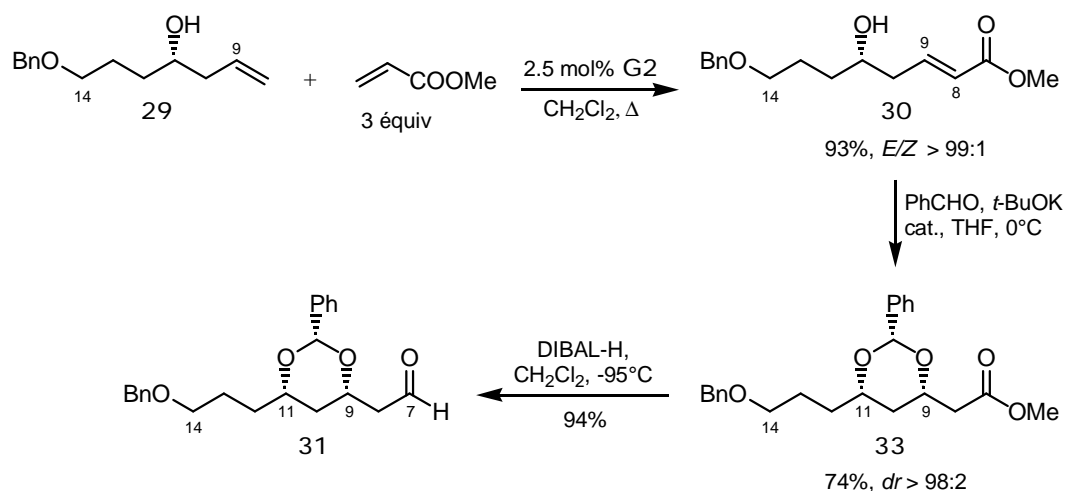


Schéma 78 : Synthèse du fragment C7-C14 **31**

L'ester **30** subit ensuite une réaction d'addition conjuguée intramoléculaire pour conduire au 1,3-diol *syn* protégé **33** avec un rendement de 74% et une très bonne diastéroselectivité > 98:2. La fonction ester de ce dernier est alors réduite en présence d'hydruure de diisobutylaluminium à basse température (-95°C) pour fournir l'aldéhyde **31** préfigurant le fragment C7-C14 du dolabélide C avec un très bon rendement de 94%.

Ainsi le fragment C7-C14 **31**, possédant les centres C9 et C11 avec la stéréochimie désirée, est obtenu en cinq étapes à partir de l'époxyde racémique ( $\pm$ )-**28** avec un rendement

global de 58% (Schéma 79). Nous avons donc raccourci le nombre d'étapes et augmenté le rendement global de la voie élaborée précédemment (voir paragraphe III.2).

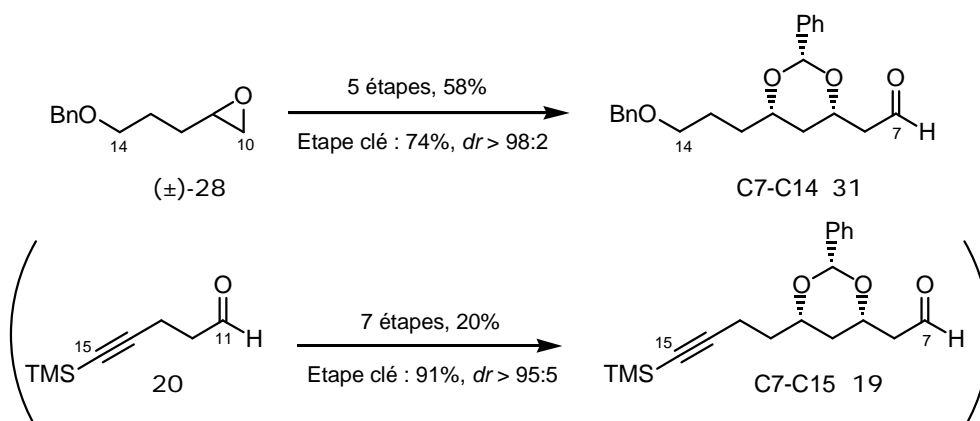


Schéma 79 : Résumé

## IV. Couplage entre les fragments C1-C6 et C7-C14

L'étape clé de notre synthèse de la partie haute du dolabélide repose sur un couplage par aldolisation entre l'aldéhyde **31** et la méthylcétone **4**.

### IV.1. Sélectivité de la réaction d'aldolisation

Le contrôle de la sélectivité dans la réaction d'aldolisation a été largement étudié.<sup>68</sup> Nous allons tout d'abord résumer les différents modèles proposés pour expliquer le contrôle de la stéréochimie de l'aldol par un aldéhyde optiquement actif. Nous verrons ensuite le contrôle par un énolate chiral puis nous étudierons enfin le cas de double diastéréodifférenciation en présence d'un aldéhyde et d'un énolate chiraux qui, étant donnée la structure de nos deux fragments, nous intéresse plus particulièrement.

<sup>68</sup> Pour des revues récentes sur les règles de sélection, voir : Mengel, A.; Reiser, O. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1191-1223 (Around and beyond Cram's rule). Mahrwald, R. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1095-1120 (Diastereoselection in Lewis-acid-mediated aldol additions).

## a. Contrôle par l'aldéhyde

## ► Induction 1,2

L'attaque d'un nucléophile achiral sur un aldéhyde  $\alpha$ -substitué a tout d'abord été modélisée par Cram<sup>69</sup> dans les années 50. Le modèle qui prévaut encore aujourd'hui a été proposé par Felkin et N'Guyen Trong Anh au début des années 70 (Schéma 80).<sup>70</sup>

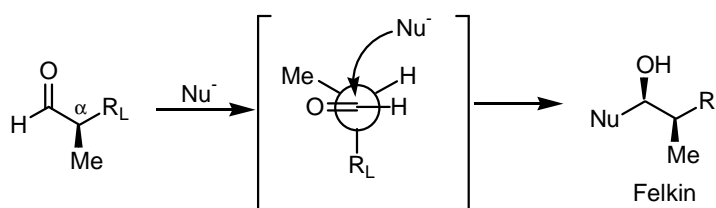


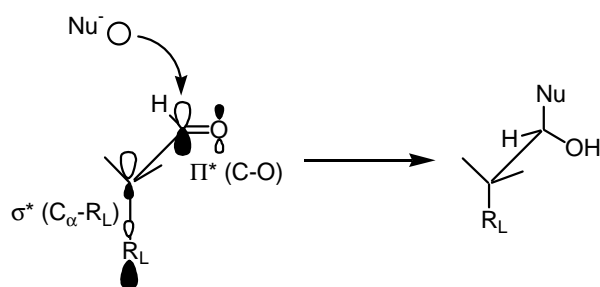
Schéma 80 : Induction 1,2 – Modèle de Felkin-Anh

La sélectivité 1,2-*syn* s'explique par le fait que, dans la conformation la plus réactive, le groupe le plus volumineux porté par le carbone en  $\alpha$  du carbonyle est perpendiculaire à la double liaison C=O. En effet, la conformation la plus réactive est celle où la basse vacante (BV) est la plus basse possible, car l'interaction avec la haute occupée (HO) du nucléophile est alors très favorable. Or, la BV de l'aldéhyde résulte de la combinaison liante entre la BV du carbonyle ( $\pi^*_{CO}$ ) et celle du fragment constitué par le carbone en  $\alpha$  de C=O, qui est en fait la  $\sigma^*$  de la liaison C $\alpha$ -R $_L$ . En effet, plus un système contient d'atomes plus sa BV est basse, R $_L$  étant le gros groupement,<sup>71</sup> la BV du fragment en  $\alpha$  de CO est donc la  $\sigma^*_{C\alpha-R_L}$ . Le recouvrement entre la  $\pi^*_{CO}$  et la  $\sigma^*_{C\alpha-R_L}$  diminue l'énergie de la BV du système, ce qui rend cette conformation plus réactive (Schéma 81).

<sup>69</sup> Cram, D. J.; Elhafez, F. A. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 5828-5835; Cram, D. J.; Greene, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 6005-6010; Cram, D. J.; Wilson, D. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 1245-1249.

<sup>70</sup> Chérest, M.; Felkin, H.; Prudent, N. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 14, 2199-2204; Anh, N. T.; Eisenstein, O. *Nouv. J. Chim.* **1977**, 1, 61-70; Lodge, E. P.; Heathcock, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 3353-3361.

<sup>71</sup> Dans le cas où le carbone en  $\alpha$  de C=O porte des hétéroatomes, R $_L$  n'est alors plus nécessairement le groupe contenant le plus d'atomes mais le groupe faisant intervenir l'hétéroatome.

Schéma 81 : Recouvrement des orbitales de la  $p^*_{CO}$  et la  $s^*_{Ca-RL}$ 

La stéréosélectivité observée est donc la combinaison d'effets stéréoélectroniques qui établissent une préférence pour un substituant perpendiculaire, et d'un effet stérique qui régit l'approche du nucléophile dans la direction occupée par le substituant le plus petit (le nucléophile attaquant suivant l'angle de Bürgi-Dunitz,<sup>72</sup> d'environ  $107^\circ$  dans ce modèle).

#### ► Induction 1,3

Le cas de l'induction 1,3 nous intéresse plus particulièrement car, dans la voie de synthèse envisagée pour le fragment C1-C15, nous ne comptons utiliser que des aldéhydes  $\beta$ -substitués, sans substituant en  $\alpha$ .

Le premier modèle développé pour rationaliser l'induction 1,3 a été introduit dans le cas où l'un des substituants en  $\beta$  du carbonyle pouvait se complexer au métal afin de rigidifier la conformation de l'électrophile. C'est le modèle dit de Cram chélate<sup>73</sup> qui prévaut généralement et qui conduit majoritairement au produit 1,3-*anti* pour lequel le nucléophile attaque du côté le moins encombré, soit en *anti* par rapport à  $R_\beta$  (Schéma 82).

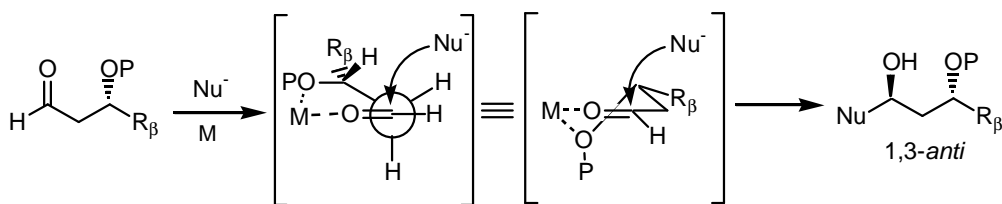


Schéma 82 : Induction 1,3 – Modèle de Cram-chélate

Dans ce système, le centre métallique qui est chélaté doit avoir au minimum deux sites de coordination libres pour être complexé simultanément par le carbonyle et l'oxygène

<sup>72</sup> Bürgi, H. B.; Dunitz, J. D.; Lehn, J. M.; Wipff, G. *Tetrahedron* **1974**, 30, 1563-1572.

<sup>73</sup> Pour un revue : Reetz, M. T. *Acc. Chem. Res.* **1993**, 26, 462-468.

du groupement OP. De même, le groupe protecteur P doit aussi permettre la complexation bidentate de l'acide de Lewis entre le carbonyle et le groupement éther.

Cette sélectivité est également observée dans des conditions dites non-chélatantes, comme par exemple lors de l'addition catalysée par  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  d'un éther d'énol silylé sur un aldéhyde. Ceci a conduit Evans et ses collaborateurs à proposer un modèle plus général appelé "modèle 1,3 révisé",<sup>74</sup> qui est basé sur la polarité des substituants. Dans ce modèle, le centre en  $\beta$  (équivalent au groupement  $\text{R}_L$ ) est orienté en *anti* par rapport à l'attaque du nucléophile, en analogie avec le modèle de Felkin-Anh (Schéma 83). De plus, les groupes portés par le carbone en  $\alpha$  du carbonyle sont dans une conformation étoilée par rapport aux groupes portés par le carbone en  $\beta$ , et  $\text{R}_\beta$  est en *anti* par rapport à la liaison  $\text{C}_\alpha\text{-CHO}$ , afin de minimiser les effets stériques.

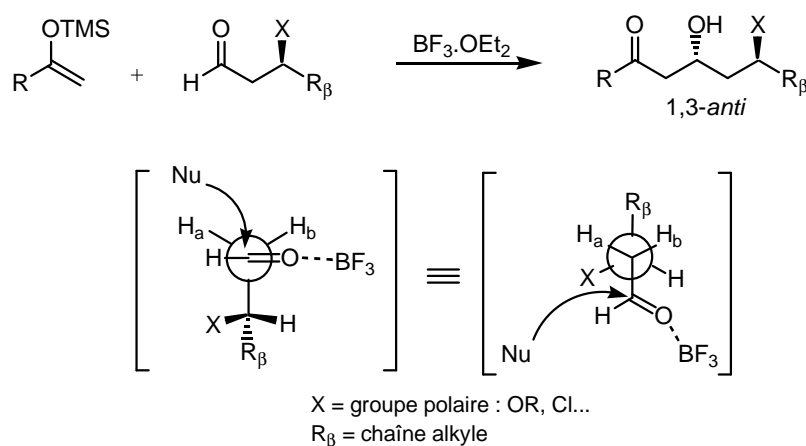


Schéma 83 : Modèle 1,3 révisé

Si le groupe X est polaire, il préfère se placer de manière à minimiser les interactions dipôle-dipôle, soit en *anti* par rapport au groupement carbonyle. Ainsi, ces auteurs ont montré que les sélectivités étaient accrues quand on passait de X = OR (avec R = TBS, PMB) à X = Cl. Plus  $\text{R}_\beta$  est gros et plus X est polaire, meilleure est la sélectivité. Là encore, les effets conformationnels au niveau de l'aldéhyde précomplexé dictent la stéréosélectivité.

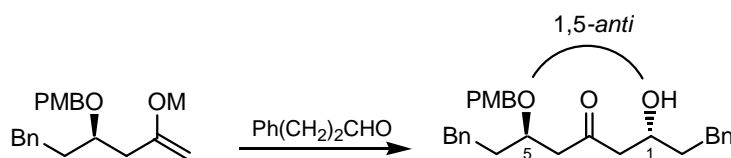
Les auteurs ont également proposé un modèle fusionné 1,2-1,3 pour les aldéhydes  $\alpha,\beta$ -substitués. Nous nous limiterons ici au modèle 1,3 révisé étant donné que les aldéhydes utilisés dans notre synthèse sont seulement  $\beta$ -substitués.

<sup>74</sup> Evans, D. A.; Duffy, J. L.; Dart, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 8537-8540 ; Evans, D. A.; Dart, M. J.; Duffy, J. L.; Yang, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 4322-4343.

Toutefois, l'énolate utilisé étant également chiral, nous allons analyser l'influence de l'énolate sur la stéréochimie de l'aldol.

*b. Contrôle par l'énolate – induction 1,5-anti*

Evans *et al*<sup>75</sup> ont également étudié le contrôle de la stéréochimie de la réaction d'aldolisation par l'énolate, en faisant réagir un aldéhyde achiral avec un énolate chiral. Le modèle proposé se limite à l'étude des énolates de cétones méthylées portant un centre stéréogène en  $\beta$ , ce qui nous intéresse tout particulièrement. Ils ont pour cela étudié l'addition sur l'hydrocinnamaldéhyde de différents énolates  $\beta$ -hydroxylés. Les résultats sont rassemblés dans le tableau ci-dessous (Tableau 2) :



M	T(°C)	Solvant	Rendement	<i>anti/syn</i>
Cy <sub>2</sub> B	-78	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	85	82:18
Bu <sub>2</sub> B	-78	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	80	87:13
Bu <sub>2</sub> B	-78	PhMe	81	94:6
Bu <sub>2</sub> B	-78	Et <sub>2</sub> O	83	94:6
TMS/BF <sub>3</sub> .OEt <sub>2</sub>	-78	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	85	50:50
Li	-78	THF	79	40:60

Tableau 2 : Induction 1,5 par l'énolate

Pour l'aldol majoritaire, résultant de l'addition d'un énolate de bore  $\beta$ -hydroxylé sur un aldéhyde, la configuration des groupes hydroxyles en position 1,5 est *anti* (contrôle 1,5-*anti*). Dans la plupart des cas la diastéréosélectivité de la réaction est très élevée et permet alors d'accéder, après réduction diastéréosélective du groupement carbonyle, à des chaînes 1,3-polyols de configuration fixée. Cette méthodologie a d'ailleurs été utilisée dans

<sup>75</sup> Références 16 et 28; Evans, D. A.; Côté, B.; Coleman, P. J.; Connell, B. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10893-10898.

la synthèse de produits naturels comme le discodermolide,<sup>76</sup> la spongistatine<sup>77</sup> ou encore dans la synthèse du dolabélide D par Leighton *et al.*<sup>5</sup>

La nature de l'énolate est importante, puisque ce type de contrôle n'est pas observé dans le cas des énolates de lithium ou des éthers d'énols silylés. De plus, le groupe protecteur de l'hydroxyle en  $\beta$  de l'énolate joue un rôle déterminant. Ainsi, on obtient une très bonne induction 1,5 lorsque le groupe protecteur est un groupement benzyle ou un benzylidène acétal. Inversement, l'induction asymétrique *via* l'énolate est annihilée si ce groupe est un éther silylé, et l'aldol obtenu résulte alors uniquement du contrôle par l'aldéhyde, si celui-ci est chiral (Schéma 84).

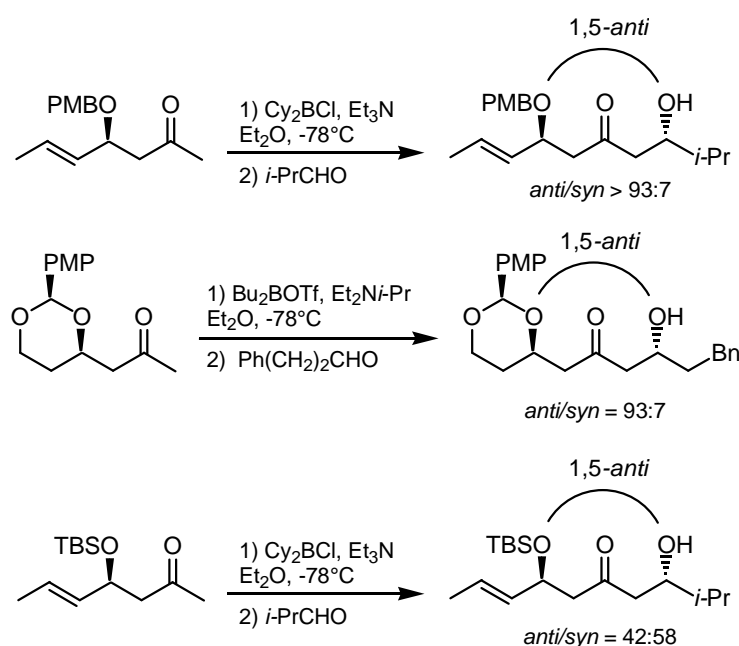


Schéma 84 : Influence du groupement protecteur

Comme dans le cas du contrôle 1,3-*anti* par l'aldéhyde, il s'agit d'un effet polaire. En effet, la sélectivité, élevée dans les solvants peu polaires tels que l'éther diéthylique ou le toluène, diminue dans les solvants polaires comme le dichlorométhane. Les auteurs suggèrent que, dans le cas des dérivés borés, la sélectivité est induite par le passage par un état de transition de type bateau-croisé. Des calculs *ab initio* réalisés par Houk *et al.*<sup>78</sup>

<sup>76</sup> Arefolov, A.; Panek, J. S. *Org. Lett.* **2002**, 4, 2397-2400.

<sup>77</sup> Evans, D. A.; Trotter, B. W.; Coleman, P. J.; Côté, B.; Dias, L. C.; Rajapakse, H. A.; Tyler, A. N. *Tetrahedron* **1999**, 55, 8671-8726.

<sup>78</sup> Li, Y.; Padden-Row, M. N.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 481-493.

confirment que dans le cas des énolates de bore celui-ci est plus stable qu'un état de transition chaise classique.

Très récemment, Goodman *et al* ont publié des calculs théoriques qui sont en parfait accord avec les diastéréosélectivités obtenues expérimentalement.<sup>79</sup> Dans l'état de transition de type bateau, ils ont montré l'existence d'une liaison hydrogène entre l'oxygène du groupement en  $\beta$  de l'énolate et le proton formyle qui stabilise l'état intermédiaire menant à la formation préférentielle de l'aldol 1,5-*anti*. La configuration 1,5-*syn* est de plus défavorisée par une gêne stérique entre le groupe  $\beta$ -alkyle et un des ligands du bore.

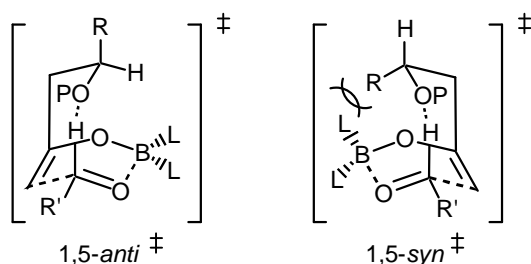


Schéma 85 : Etats de transition de l'aldolisation

Cette théorie permet aussi d'expliquer la mauvaise induction 1,5 obtenue avec un groupement protecteur silylé ; en effet dans ce cas la liaison hydrogène n'est pas favorisée, le groupement silylé étant trop encombrant. L'état de transition est donc plus ouvert et entraîne moins de discrimination faciale.

Il reste maintenant à envisager les cas plus complexes dans lesquels il peut y avoir compétition entre le contrôle par l'aldéhyde et le contrôle par l'énolate. Il s'agit de cas de double diastéréodifférenciation.

### c. Cas de double diastéréodifférenciation

Dans une réaction d'aldolisation entre un énolate  $\beta$ -hydroxylé et un aldéhyde  $\beta$ -hydroxylé la stéréochimie du centre créé peut être contrôlée par le groupement alkoxy de l'aldéhyde (induction 1,3) ou par celui de l'énolate (induction 1,5).

Comme nous l'avons vu précédemment, dans le cas des énolates de lithium et des énolates silylés, il n'y a pas d'induction 1,5. Pour les énolates silylés, la stéréochimie de l'aldol est alors uniquement contrôlée par l'aldéhyde et on obtient majoritairement l'aldol

<sup>79</sup> Paton, R. S.; Goodman, J. M. *Org. Lett.* **2006**, 8, 4299-4302.



1,3-*anti*. A l'inverse, lorsqu'il s'agit d'un énolate de bore la sélectivité est gouvernée par l'énolate et l'aldol obtenu résulte de l'induction 1,5-*anti* (Schéma 86).

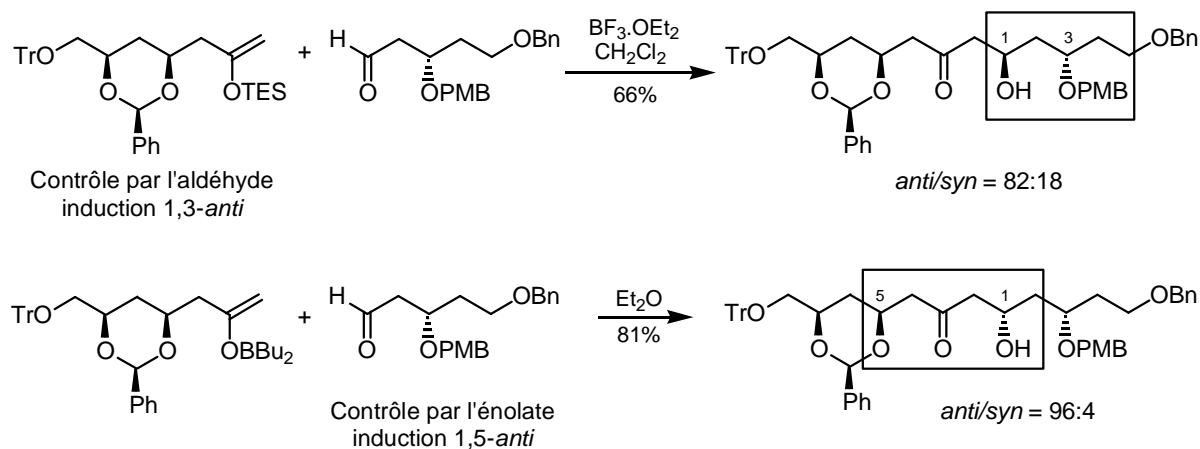


Schéma 86 : Double diastéréodifférenciation

## IV.2. Premiers essais d'aldolisation<sup>80</sup>

Dans le couplage par aldolisation entre la méthylcétone **4** et l'aldéhyde **5**, le produit désiré **6** est le résultat d'une induction 1,3-*anti* par rapport à l'aldéhyde et 1,5-*anti* par rapport à la méthylcétone (Schéma 87).

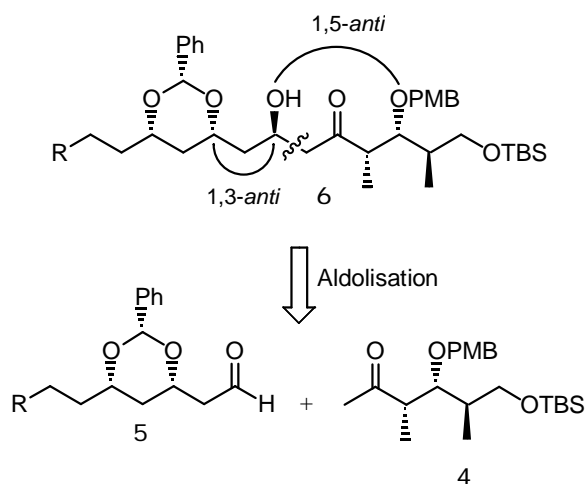


Schéma 87 : Contrôle de l'aldolisation

<sup>80</sup> Travaux effectués au laboratoire par Laurence Grimaud et Delphine Rotulo-Sims.

## a. Avec un énoate de bore

Nous avons vu que les aldéhydes  $\beta$ -hydroxylés ont une nette préférence pour le produit 1,3-*anti* dans les réactions d'aldolisation de type Mukaiyama,<sup>81</sup> mettant en jeu un éther d'énol silylé de méthylcétone.<sup>74</sup> D'un autre côté, une excellente induction 1,5-*anti* a été observée dans l'aldolisation d'aldéhydes avec des énoates de dialkylbore.<sup>75</sup> Au vu de cette étude bibliographique, il a donc tout d'abord été envisagé de coupler **4** et **5** via l'énoate de bore de la méthylcétone **4**, afin de se placer dans les conditions optimales d'induction 1,5-*anti*.

La réaction d'aldolisation a été effectuée selon les conditions préalablement déterminées. L'énoate de bore de la méthylcétone **4** est obtenu en traitant cette dernière par du triflate de di-*n*-butylbore en présence de diisopropyléthylamine dans l'éther à -78°C. Après 30 min à cette température, l'aldéhyde **19** est ajouté rapidement au mélange réactionnel pour conduire après 30 min à basse température à l'aldol **34** désiré avec un rendement de 83% et une excellente diastéréosélectivité (*dr* > 95:5) (Schéma 88).

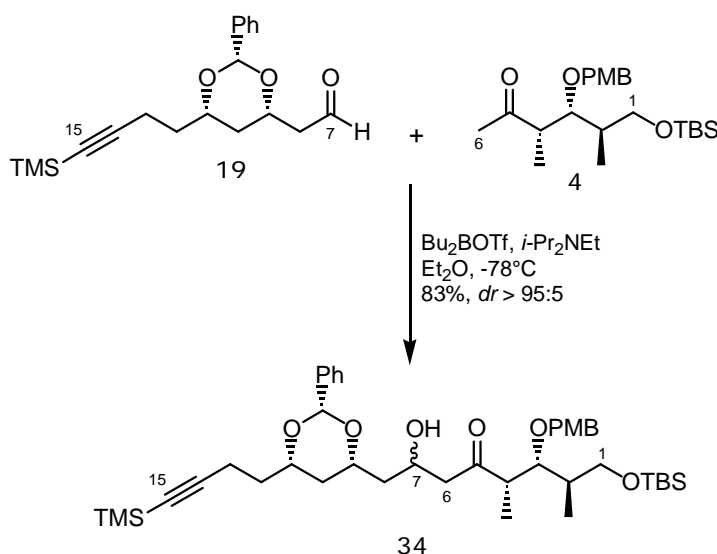


Schéma 88 : Aldolisation avec l'énoate de bore

Afin de déterminer la stéréochimie de l'aldol obtenu, **34** est traité par de l'acide camphresulfonique dans le méthanol pendant plusieurs heures. L'hydrolyse du benzylidène acétal permet d'obtenir l'acétal méthylique **35**, dans lequel le groupe *para*-méthoxybenzylique a aussi été clivé (Schéma 89).

<sup>81</sup> Mukaiyama, T.; Banno, K.; Narasaka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 7503-7509.

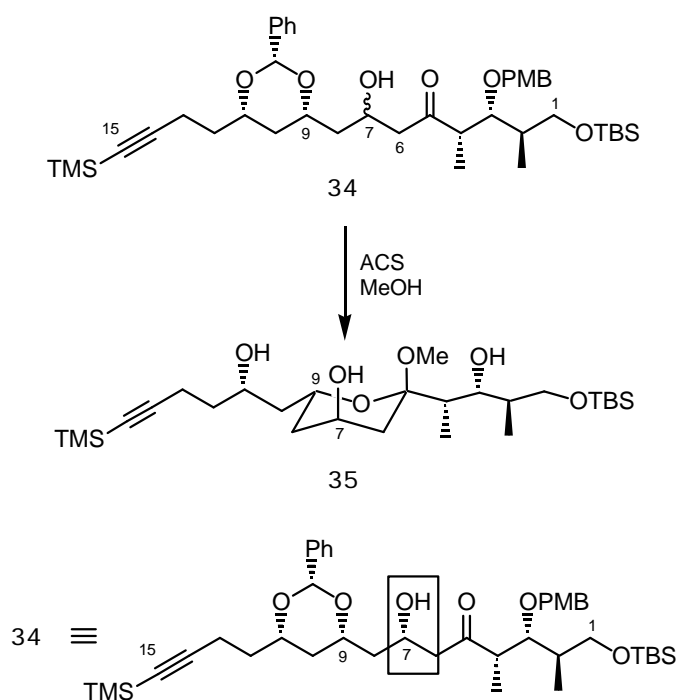


Schéma 89 : Détermination de la stéréochimie de l'aldol

Une analyse RMN  $^1\text{H}$  de **35** a permis de déterminer la stéréochimie du centre C7: l'hydroxyle en C7 est en position axiale. Il s'avère donc que seul le mauvais isomère, possédant les centres hydroxyles OH7 et OH9 en *syn*, est obtenu. Au vu de ces observations, il semble que le modèle élaboré par Evans et ses collaborateurs ne puisse être transposé à des cétones méthyliques possédant un groupe méthyle en  $\alpha$ .

La réaction d'aldolisation effectuée dans les conditions d'un contrôle 1,5-*anti* a donc conduit dans notre cas au seul diastéréoisomère 1,5-*syn* (Schéma 90).

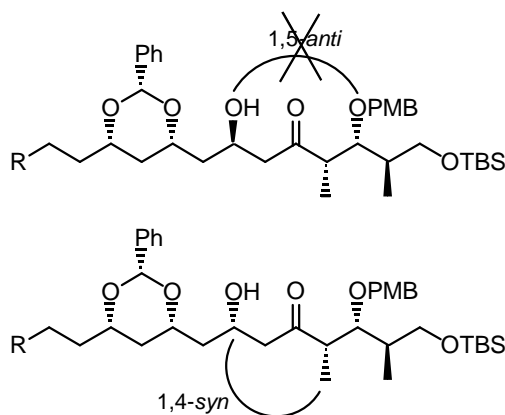


Schéma 90 : Stéréosélectivité de l'aldolisation

Par ailleurs, cette sélectivité est en accord avec les travaux de Paterson<sup>82</sup> qui a montré que lors de la condensation aldolique d'un énolate de bore dérivé d'une méthylcétone méthylée en  $\alpha$  et possédant un groupement alkoxy en  $\beta$  sur un aldéhyde, il y avait un contrôle par le centre en  $\alpha$  de la cétone conduisant majoritairement au produit 1,4-*syn* (Schéma 91).

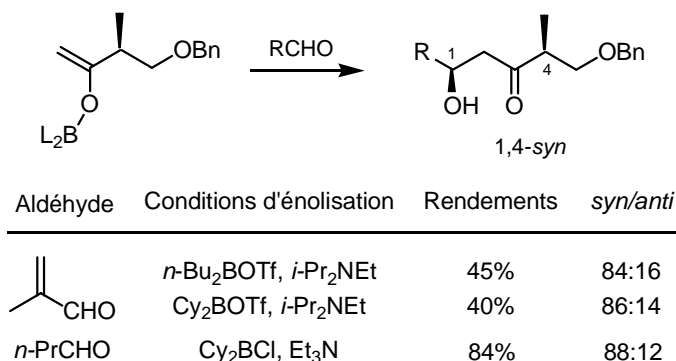


Schéma 91 : Contrôle 1,4-*syn* par le centre en  $\alpha$

Ce résultat semble donc montrer que dans notre cas la réaction d'aldolisation est totalement contrôlée par le centre en  $\alpha$  de l'énolate de bore. Cela n'est pas surprenant en soi, mais assez inattendu aux vues des résultats obtenus par Dias *et al*<sup>83</sup> avec une cétone très similaire au composé **4**, les deux alcools en C1 et C3 étant protégés par un benzylidène acétal (Schéma 92).

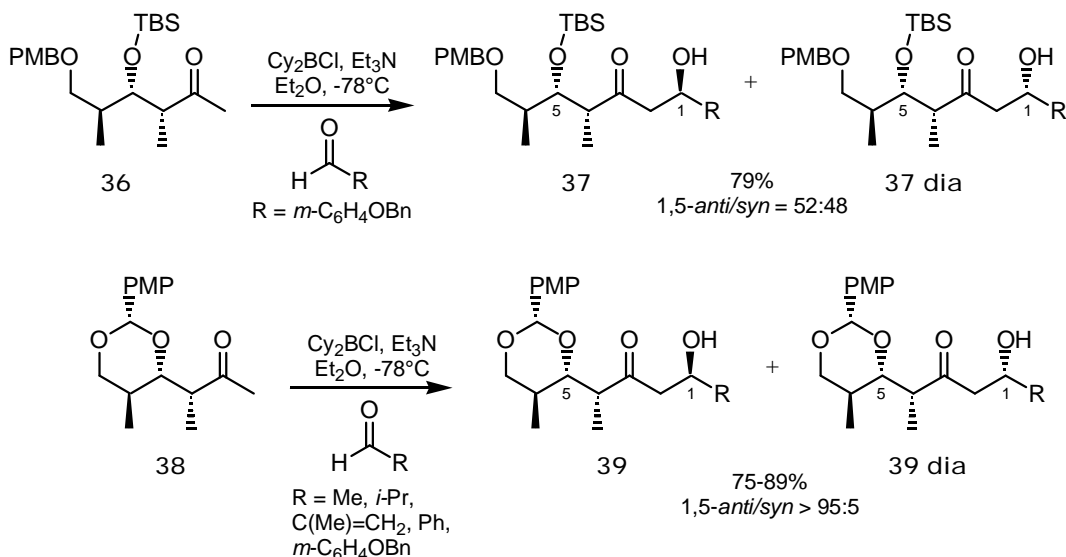


Schéma 92 : Résultats obtenus par Dias *et al*

<sup>82</sup> Paterson, I.; Goodman, J. M.; Isaka, M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 7121-7124.

<sup>83</sup> Dias, L. C.; Bau, R. Z.; de Sousa, M. A.; Zukerman-Schpector, J. *Org. Lett.* **2002**, 4, 4325-4327.

Avec l'énolate de bore de la méthylcétone **36** contenant deux groupements protecteurs TBS et PMB, la réaction d'aldolisation conduit à un mélange presque équimolaire des deux diastéréoisomères **37** et **37 dia**, montrant ainsi une faible induction 1,4. Par contre en utilisant l'énolate de bore de la méthylcétone **38** avec différents aldéhydes achiraux, ils obtiennent exclusivement le produit résultant de l'induction 1,5-*anti*. Il semble donc que la protection cyclique du 1,3-diol soit nécessaire pour avoir une grande stéréosélectivité de l'aldolisation.

Dias a de plus étudié dans de récents travaux la double différenciation de l'aldolisation entre l'énolate boré du composé **38** et différents aldéhydes chiraux.<sup>84</sup> Il obtient dans tous les cas l'aldol résultant d'une induction 1,5-*anti* avec une excellente diastéréosélectivité (Schéma 93).

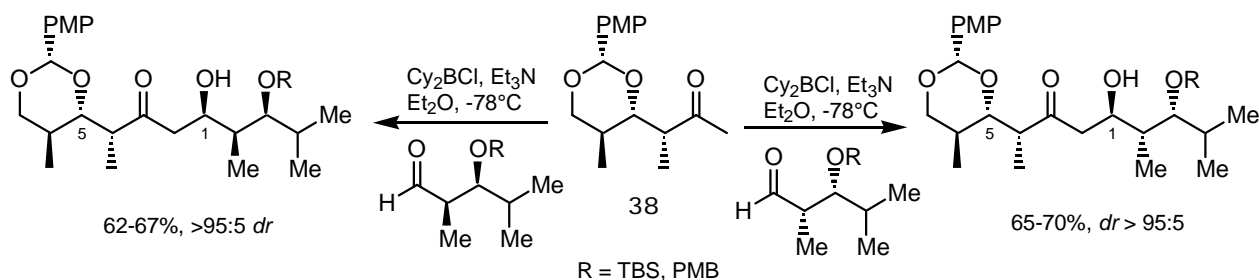


Schéma 93 : Double diastéréodifférenciation avec le composé **38**

Nous n'avons pas d'explication précise sur la différence de comportement de ces cétones. L'induction 1,4-*syn* observée dans notre cas pourrait résulter d'un encombrement stérique plus grand au voisinage du centre en  $\beta$  dû au groupement protecteur TBS.<sup>75</sup>

### b. Réaction de Mukaiyama

Finalement, il a été choisi d'utiliser une aldolisation de Mukaiyama<sup>75</sup> entre l'éther d'énol silylé **40** et l'aldéhyde **16** pour se placer dans le cadre d'un contrôle 1,3-*anti* par l'aldéhyde (Schéma 94).

<sup>84</sup> Dias, L. C.; Aguilar, A. M. *Org. Lett.* **2006**, 8, 4629-4632.

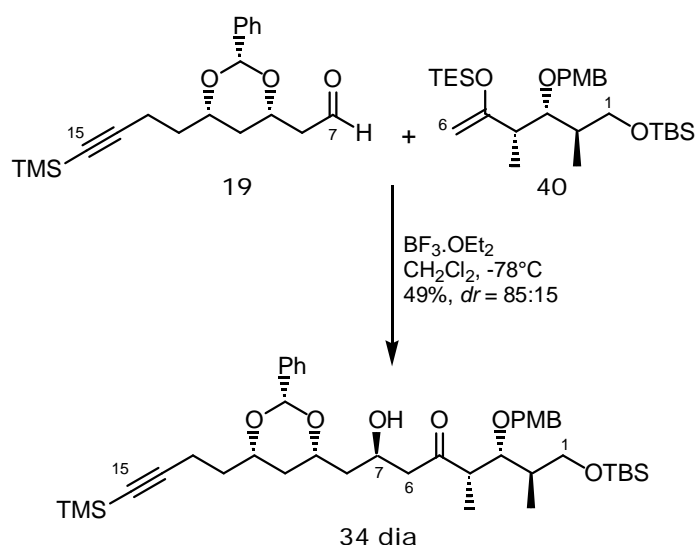


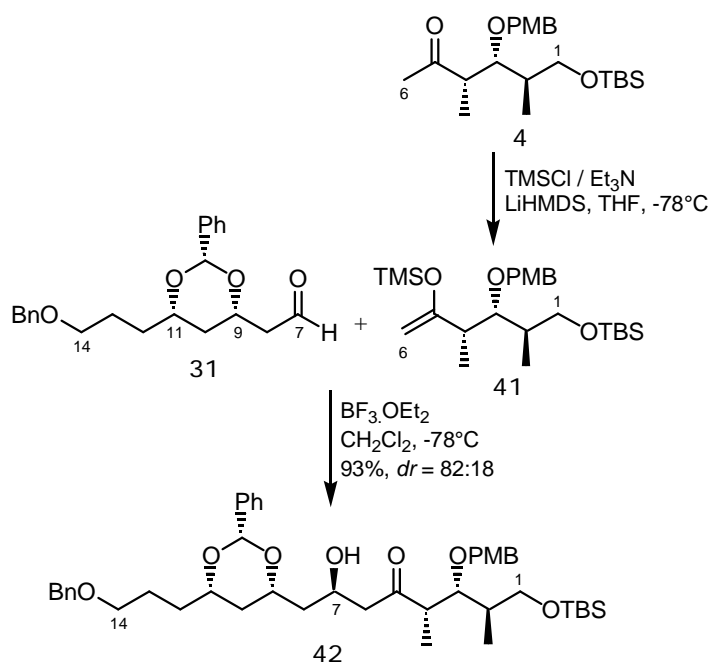
Schéma 94 : Aldolisation de Mukaiyama

L'aldol recherché **34 dia** dans lequel tous les centres stéréogènes de la partie haute sont installés a été obtenu avec 49% de rendement et une diastéréosélectivité de 85:15 en faveur du produit 1,3-*anti*. Les conditions n'ont pas été optimisées sur ce substrat.

### IV.3. Optimisation et application à notre synthèse

#### a. Aldolisation de Mukaiyama

Dans le cadre de la nouvelle voie de synthèse que nous avons envisagée, nous avons repris cette réaction d'aldolisation de Mukaiyama et nous l'avons optimisée pour notre substrat. L'éther d'énol silylé **41** est obtenu quantitativement à partir de la méthylcétone **4** en présence de LiHMDS, de chlorure de triméthylsilyle et de triéthylamine (Schéma 95). Le couplage par aldolisation entre l'aldéhyde **31** et l'éther d'énol silylé **41** est donc réalisé dans les conditions de Mukaiyama en présence de BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> dans l'éther à -78°C. Il conduit à l'aldol **42** avec un très bon rendement de 93% et une bonne diastéréosélectivité (*dr* > 80:20). On forme ainsi la liaison C6-C7 et on installe le centre diastéromère en C7. Le diastéréoisomère majoritaire ayant la stéréochimie recherchée en C7 peut être isolé avec un rendement de 75% après plusieurs chromatographies.

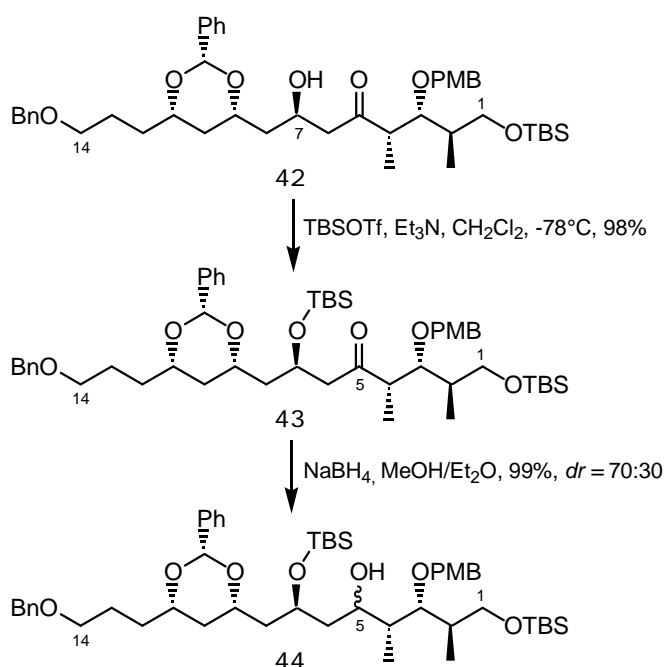
Schéma 95 : Synthèse du composé **42** par aldolisation de Mukaiyama

### b. Désoxygénation de Barton-McCombie

Afin d'éliminer la cétone en C5 qui était nécessaire au couplage par aldolisation, nous avons choisi de réduire cette fonction en alcool puis d'effectuer une réaction de désoxygénation de type Barton-McCombie<sup>85</sup> de la fonction hydroxyle résultante.

L'alcool en C7 est tout d'abord protégé par un groupement *tert*-butyldiméthylsilyle et le groupement carbonyle en C5 est réduit en présence de borohydure de sodium pour conduire à un mélange 7:3 des deux épimères en C5 du polyol **44** avec un excellent rendement de 98% pour ces deux étapes (Schéma 96).

<sup>85</sup> Barton, D. H. R.; McCombie, S. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, 1574-1585; Barton, D. H. R.; Dorchak, J.; Jaszbereny, J. Cs. *Tetrahedron* **1992**, 36, 7435-7446.



#### ► Principe de la réaction

La réaction de Barton-McCombie permet la réduction radicalaire d'un alcool secondaire à l'alcane correspondant dans des conditions particulièrement douces. Elle s'effectue par l'intermédiaire d'un xanthate le plus souvent *S*-méthylé. Celui-ci est synthétisé à partir de l'alcool après addition de l'alcoolate correspondant sur le disulfure de carbone et substitution du xanthogénate ainsi obtenu sur l'iodure de méthyle (Schéma 97).

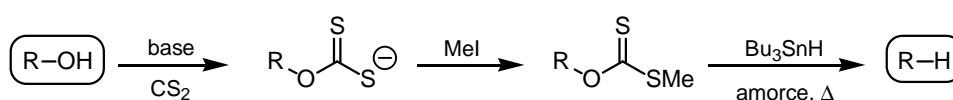


Schéma 97 : Synthèse et réduction des xanthates de *S*-méthyle

La transformation synthétique s'effectue en chauffant un xanthate de *S*-méthyle en présence d'hydruure de tributylétain et d'une amorce. Le processus radicalaire, représenté sur le Schéma 98, repose sur la forte affinité de l'étain pour le soufre.

Le radical  $\text{Bu}_3\text{Sn}^\bullet$ , obtenu après abstraction du proton de la liaison faible Sn-H par un radical issu de l'amorce (généralement l'AIBN), s'additionne sur la fonction thiocarbonyle du xanthate de départ pour former un radical tertiaire **X** qui a alors deux possibilités d'évolution. Il peut :



- fragmenter au niveau de la liaison S-Me pour donner un nouveau radical méthyle haut en énergie,
- ou fragmenter au niveau de la liaison O-R pour donner un nouveau radical secondaire moins haut en énergie que le radical méthyle.

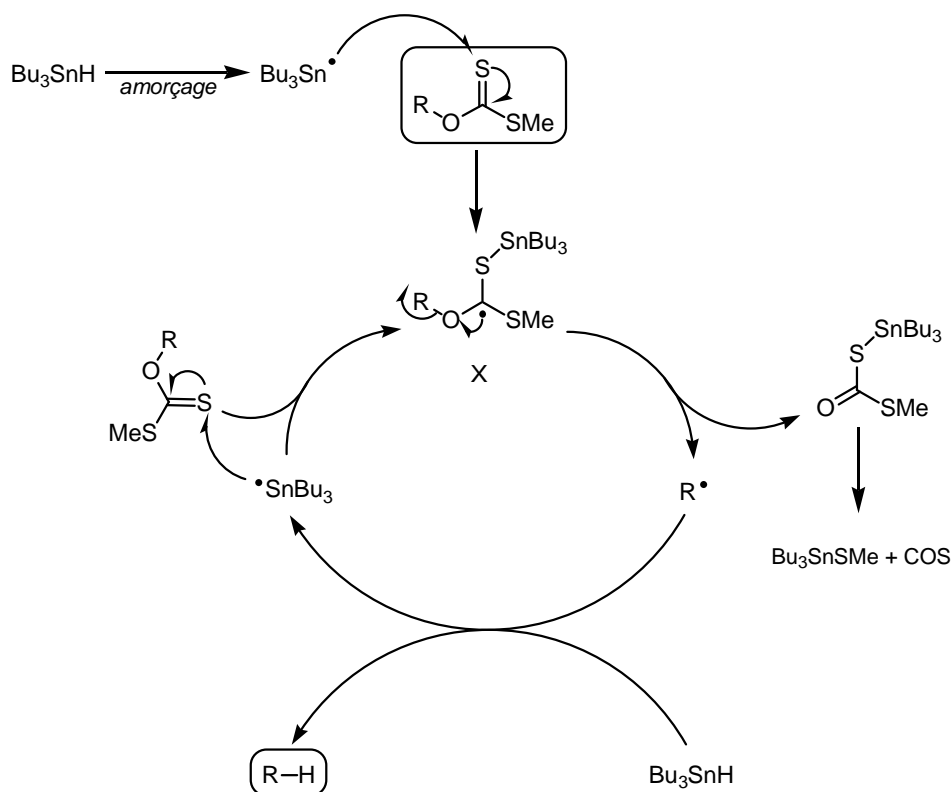
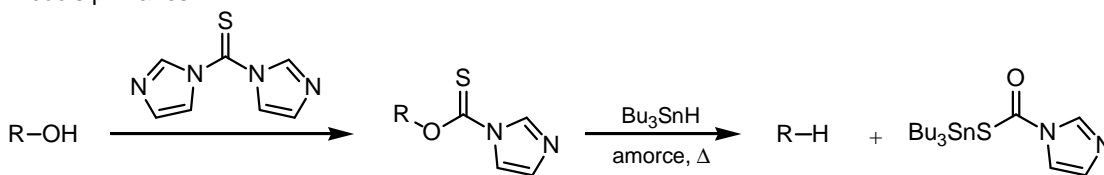


Schéma 98 : Mécanisme de la désoxygénation de Barton-McCombie

La fragmentation s'effectue par conséquent selon cette seconde voie plus favorable et fournit le radical  $R^\bullet$ . Ce dernier réalise alors une abstraction d'hydrogène sur l'hydruire de tributylétain pour former le produit de désoxygénation RH et un nouveau radical  $Bu_3Sn^\bullet$  qui propage la chaîne.

Cette méthode reste généralement réservée aux alcools secondaires. En effet, les xanthates dérivés d'alcools tertiaires sont souvent sensibles à l'élimination de Chugaev dans les conditions opératoires utilisées et les alcools primaires qui mènent à la formation de radicaux primaires haut en énergie ne peuvent pas subir l'étape de fragmentation nécessaire au processus de réduction. Néanmoins, d'autres méthodes correspondant à des variantes de la réaction initiale et mieux adaptées à ces deux derniers cas de figure ont été développées afin d'élargir le champs d'application du procédé (Schéma 99).

Alcools primaires



Alcools tertiaires

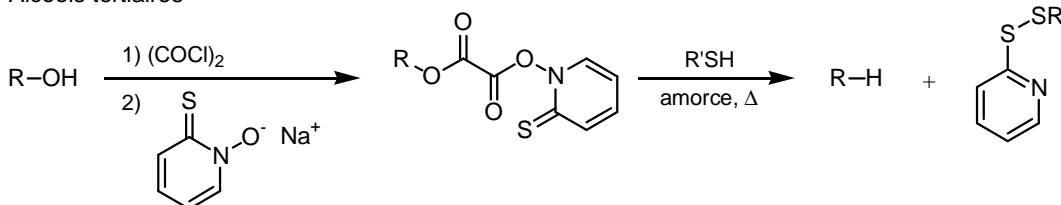
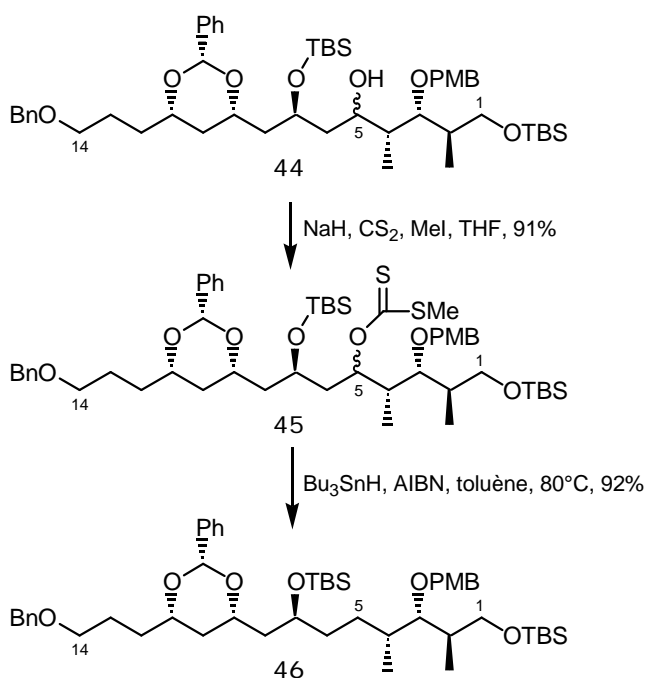


Schéma 99 : Variantes de la réaction de Barton-McCombie

► Application à la synthèse du fragment C1-C14

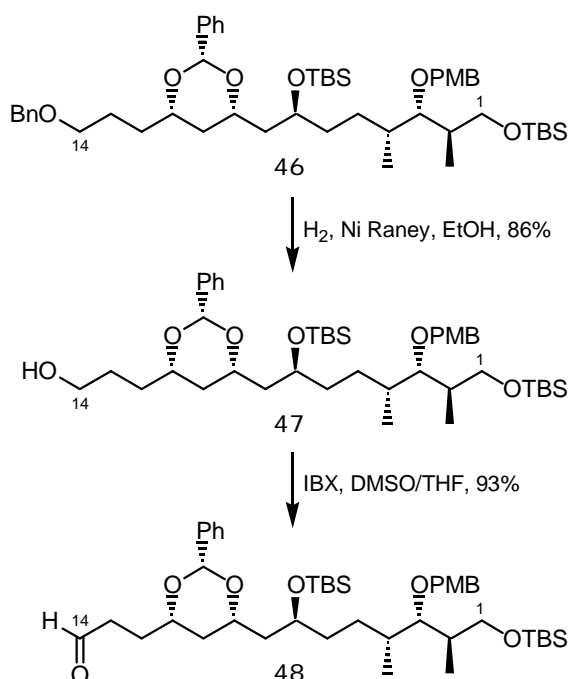
Les deux diastéréoisomères de l'alcool **44** obtenus précédemment ont donc été transformés en xanthates **45** puis désoxygénés en présence de  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  et d'AIBN à  $80^\circ\text{C}$  dans le toluène (Schéma 100).


 Schéma 100 : Désoxygénation du composé **44**

Le produit désoxygéné **46** correspondant a été obtenu avec 84% de rendement sur les deux étapes.

Tout d'abord, nous avons eu besoin de déprotéger sélectivement le groupement benzyle en C14 en présence du groupement *para*-méthoxybenzyle en C3 et du benzyldène acétal. Il est connu que les groupements benzyles sont hydrogénés sélectivement par le nickel de Raney en présence d'un éther de *para*-méthoxybenzyle. Par contre il y a très peu d'exemples dans la littérature concernant leur déprotection sélective en présence de benzyldène acétals.

Ainsi, nous avons appliqué cette hydrogénation sélective au composé **46** et l'éther benzylique en C14 a été déprotégé en présence de nickel de Raney dans l'éthanol avec un rendement de 86% (Schéma 101).



*Schéma 101 : Synthèse de l'aldéhyde 48*

98

Remarque : La synthèse du fragment C1-C14 a été menée en parallèle sur une série de composés possédant un groupement protecteur TES sur l'hydroxyle en C7 (Schéma 102). La même séquence de protection-réduction-désoxygénation a ainsi permis d'obtenir le composé **51** avec un rendement de 74% depuis l'aldol **42**. Cependant, la déprotection du groupement benzyle en C14 du composé **51** par le nickel de Raney n'a pas été sélective, le benzylidène acétal ayant été partiellement réduit.

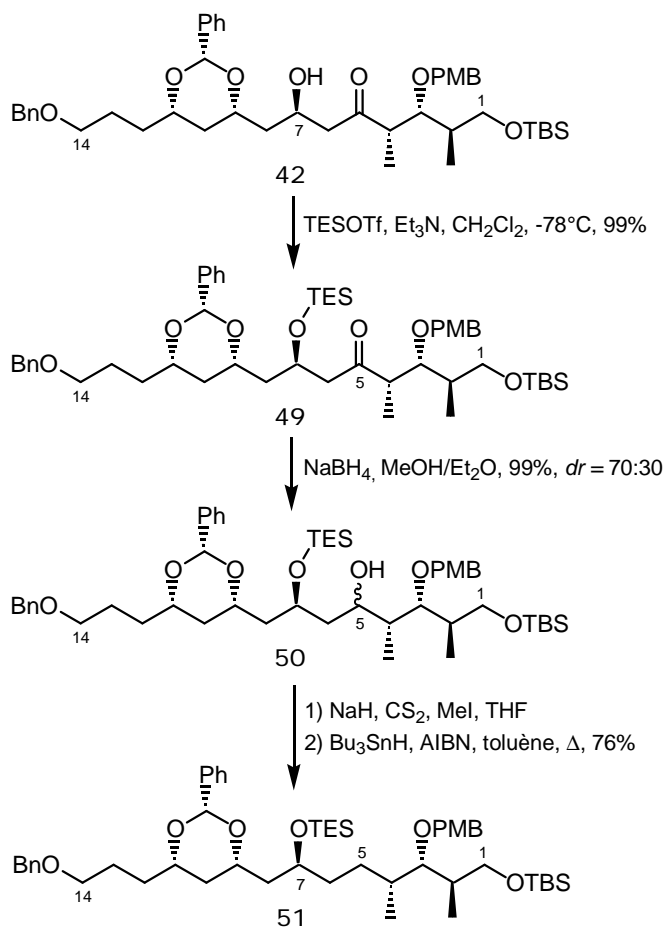


Schéma 102 : Synthèse du fragment C1-C14 avec un groupement TES en OH7

Il semble que l'encombrement stérique autour du benzylidène acétal joue un rôle important dans la sélectivité de l'hydrogénation par le nickel de Raney. Nous avons donc continué notre synthèse avec les composés possédant un groupement protecteur TBS sur l'hydroxyle en C7.

Nous allons maintenant étudier les deux voies de synthèse successives que nous avons envisagées pour construire le motif iodure vinylique en C14 :

- tout d'abord le passage par un alcyne terminal en effectuant une réaction de carbométallation suivie d'un échange métal-halogène pour introduire le méthyle en C14 et l'atome d'iode en C15,
- et finalement le passage par un alcène terminal en effectuant une réaction de métathèse croisée pour installer l'atome d'iode en C15.

## V.1. Passage par une triple liaison terminale

### a. Utilisation du réactif d'Ohira-Bestmann

Pour transformer l'aldéhyde **48** en alcyne terminal nous avons utilisé une variante de la réaction de Seyferth-Gilbert<sup>86</sup> avec le réactif d'Ohira-Bestmann.<sup>87</sup>

#### ► Homologation de Seyferth-Gilbert

En 1979, Gilbert et Weerasooriya ont mis au point une procédure « one-pot » permettant la conversion de composés carbonylés en alcynes à l'aide d' $\alpha$ -diazophosphonates dans des conditions basiques (Schéma 103). La première synthèse de ces diazophosphonates a été réalisée par Seyferth au début des années 70.

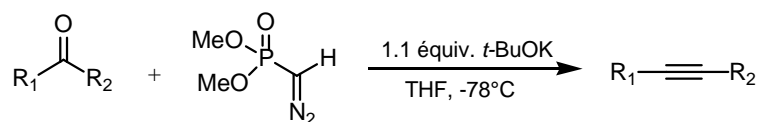


Schéma 103 : Homologation de Seyferth-Bestmann

La déprotonation du phosphonate **B1** conduit à l'anion **B2** qui attaque alors le groupement carbonyle de l'aldéhyde ou de la cétone pour conduire à un intermédiaire **B4** de type oxaphosphétane (Schéma 104).

<sup>86</sup> Seyferth, D.; Marmor, R. S.; Hibert, P. *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 1379-1386; Gilbert, J. C.; Weerasooriya, U. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 4997-4998; Gilbert, J. C.; Weerasooriya, U. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 1837-1845.

<sup>87</sup> Ohira, S. *Synth. Commun.* **1989**, 19, 561-564; Müller, S.; Liepold, B.; Roth, G. J.; Bestmann, H. J. *Synlett* **1996**, 521-522.

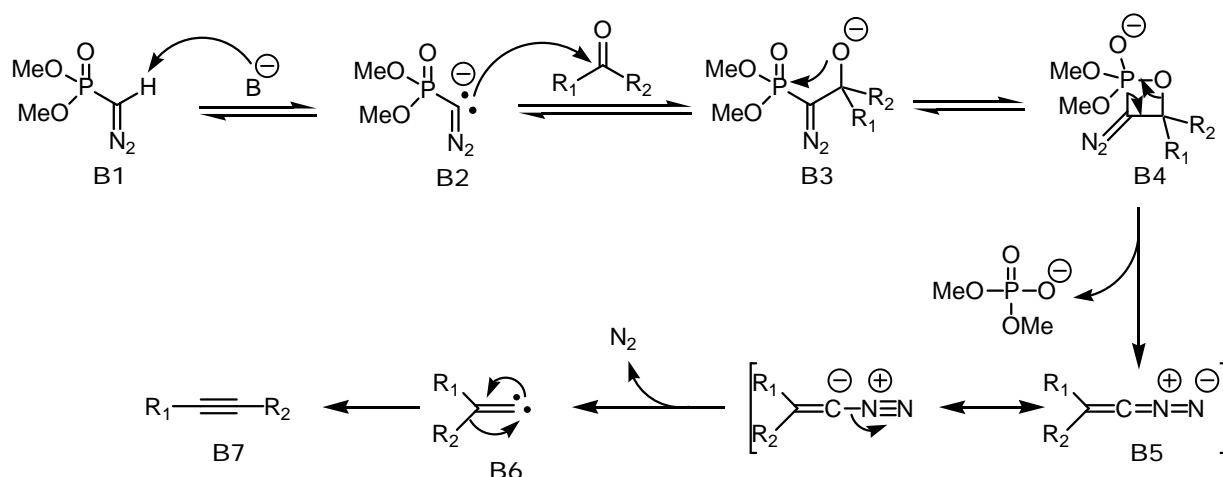


Schéma 104 : Mécanisme de la réaction

Ce dernier se fragmente pour fournir le diazoalcène **B5** thermodynamiquement instable. Après la perte d'azote gazeux, l'alkylidène carbène **B6** résultant subit une migration 1,2 pour conduire à l'alkyne **B7**.

Cette procédure utilise une base forte comme le *n*-butyllithium ou le *tert*-butylate de potassium pour déprotoner le diméthyl (diazométhyl)phosphonate, et de ce fait beaucoup de substrats ne tolèrent pas ces conditions.

#### ► Modification d'Ohira-Bestmann

Ohira a montré que le phosphonate **B1** pouvait être généré *in situ* à partir d'un précurseur comme le diméthyl (1-diazo-2-oxopropyl)phosphonate **B8** en présence de méthanol (Schéma 105). La première étape du mécanisme est la désacylation du composé **B8** par attaque du méthylate pour conduire à l'anion **B2** *in situ*.

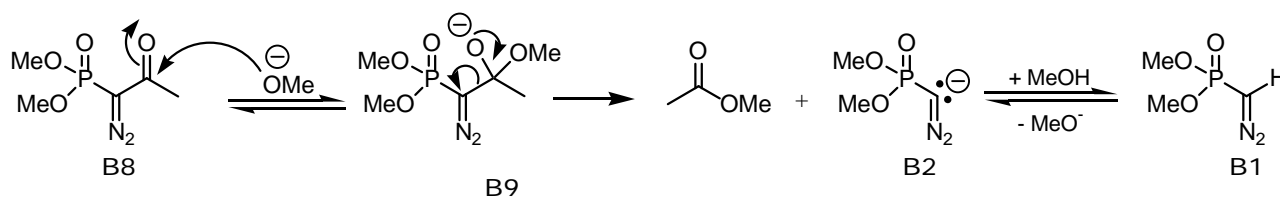


Schéma 105 : Réactif d'Ohira-Bestmann

Bestmann a alors utilisé ce précurseur pour proposer une synthèse améliorée d'alcynes terminaux à partir d'aldéhydes. La réaction se fait à température ambiante en présence de  $K_2CO_3$  dans le méthanol (Schéma 106).

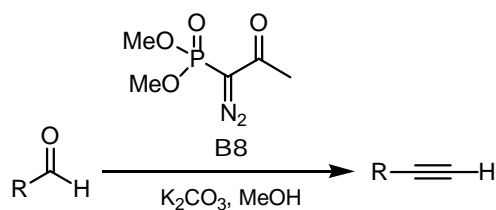
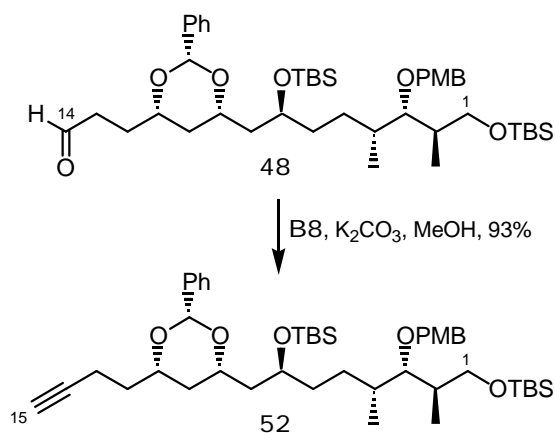


Schéma 106 : Modification de Bestmann

Les conditions plus douces de cette réaction rendent ainsi la procédure plus compatible avec une large variété de groupes fonctionnels.

► Application à la synthèse du fragment C1-C15

L'aldéhyde **48** a donc été transformé en alcyne terminal **52** en utilisant le réactif d'Ohira dans le méthanol avec un excellent rendement de 93% (Schéma 107).

Schéma 107 : Synthèse de l'alcyne **52**

### b. Carbométallation de Negishi

Afin d'introduire le groupement méthyle en C14 et l'atome d'iode en C15 en une seule étape à partir de l'alcyne **52**, nous avons tout d'abord pensé utiliser la réaction de carboalumination catalysée au zirconium développée par Negishi *et al*<sup>88</sup> (Schéma 108).

<sup>88</sup> Van Horn, D. E.; Negishi, E.-i. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2252-2254; Yoshida, T.; Negishi, E.-i. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4985-4987; Negishi, E.-i.; Van Horn, D. E.; Yoshida, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 6639-6647.

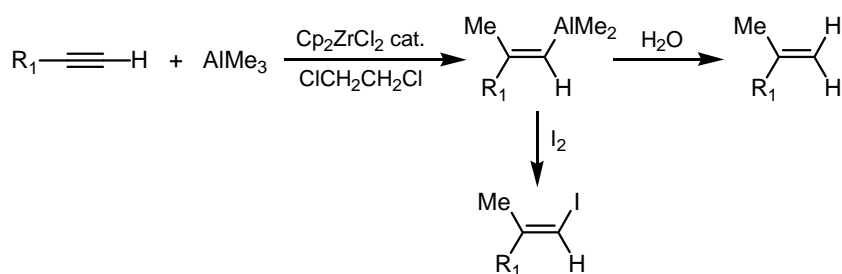


Schéma 108 : Carboalumination de Negishi catalysée au Zirconium

Cette réaction entre un alcyne, le triméthylaluminium et un dérivé du zirconium permet d'obtenir avec de bons rendements et une très bonne sélectivité un (*E*)-alcénylalane. La stéréosélectivité est généralement > 98% et la régiosélectivité pour les alcynes terminaux est d'environ 95%.

De plus, le motif alane de ce dérivé peut par la suite être remplacé par un hydrogène, un iode, un bore ou plus généralement un groupe aryle ou alkyle.

#### ► Mécanisme de la réaction

Le mécanisme de cette réaction n'a pas encore été totalement élucidé.<sup>89</sup> Negishi a montré qu'en omettant  $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2$  ou en utilisant  $\text{Cp}_2\text{ZrMeCl}$  sans aluminium, on obtient uniquement des traces du produit désiré ; cela prouve donc qu'à la fois l'aluminium et le zirconium sont nécessaires à la réaction.

Dans les conditions de la réaction, Negishi a de plus observé qu' $\text{AlMe}_3$  et  $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2$  subissaient un échange Me-Cl pour conduire de manière réversible au dérivé  $\text{Cl}(\text{Me})\text{ZrCp}_2$  (Schéma 109, éq 1).

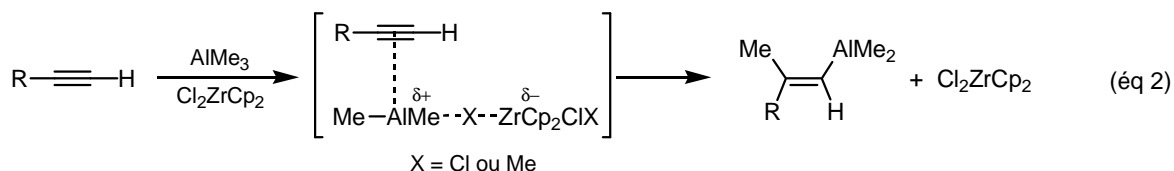
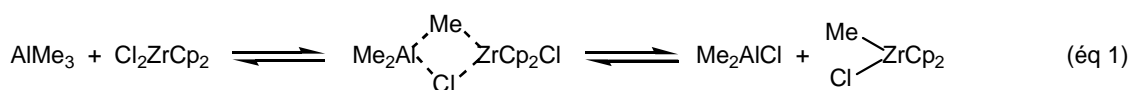


Schéma 109 : Mécanisme probable de la réaction de Negishi

<sup>89</sup> Negishi, E.-i.; Kondakov, D. Y.; Choueiry, D.; Kasai, K.; Takahashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9577-9588.



Les électronégativités des deux métaux étant comparables, une polarisation *via* une liaison à deux électrons et trois centres est envisageable dans les deux directions. Il semble pourtant que dans la majorité des cas cette carboalumination catalysée au zirconium implique une addition directe de la liaison Al-C sur l'alcyne, assistée par le zirconium (éq 2).

► Essais sur des composés modèles

Afin de tester cette réaction, nous avons synthétisé un composé modèle simple **53**, par benzylation de l'alcool du 5-pentyn-1-ol commercial (Schéma 110). Nous avons alors optimisé les conditions de carbométallation de Negishi (nombre d'équivalents, solvant, température) pour obtenir le vinylalane intermédiaire. La réaction s'effectue dans le 1,2-dichloroéthane à température ambiante en présence de 2 équivalents de  $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2$  et de 6 équivalents d' $\text{AlMe}_3$ . Le composé intermédiaire a ensuite été traité par de l'eau pour conduire à l'alcène terminal **54** avec un rendement de 69%, ou par de l'iode dans le THF à  $-30^\circ\text{C}$  pour conduire à l'iodure vinylique **55** avec un rendement de 63%. Ce dernier composé est obtenu sous la forme du seul isomère *E*.

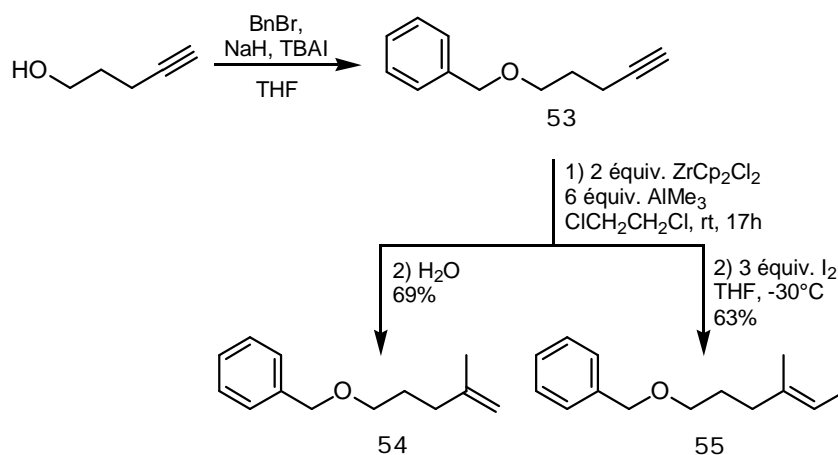


Schéma 110 : Carboalumination sur un composé modèle

Un deuxième modèle plus complexe et contenant certains groupes fonctionnels de notre fragment C1-C14 a ensuite été synthétisé (Schéma 111). L'alcool du composé **33** a été débenzylé puis oxydé pour conduire à l'aldéhyde **56** avec un rendement de 79%. Ce dernier a été transformé en alcyne terminal avec le réactif d'Ohira, puis une séquence de réduction-protection a fourni le composé modèle **58** avec un rendement de 73% sur trois étapes.

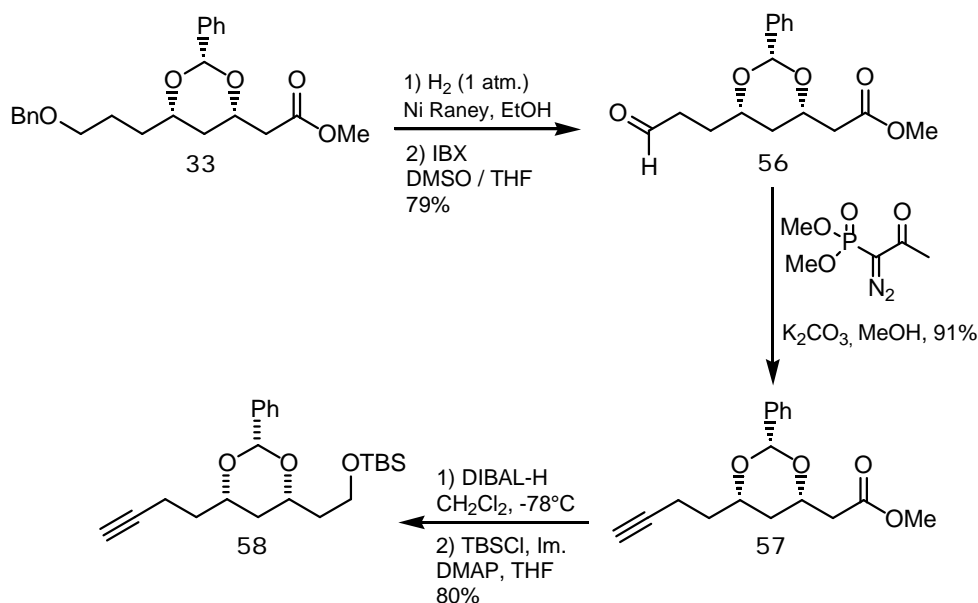


Schéma 111 : Synthèse du composé 58

Malheureusement, tous nos essais de carbométallation de Negishi sur ce composé ont été infructueux. Quand la réaction est menée à température ambiante, aucun produit ne se forme, et des essais à 60°C (ou à 100°C pendant 5 minutes sous micro-ondes) conduisent à la dégradation du substrat. Le benzylidène acétal est certainement trop sensible dans ces conditions de réaction.

Nous avons aussi testé cette réaction sur l'alcyne **52**, précurseur du fragment C1-C15, et n'avons obtenu aucune trace de produit désiré.

#### ► Réaction en présence d'eau

Wipf *et al* ont observé que l'addition d'un ou deux équivalents d'eau à la réaction de carboalumination de Negishi réalisée à basse température accélère considérablement le processus de formation du vinylalane intermédiaire (Schéma 112).<sup>90</sup>

<sup>90</sup> Wipf, P.; Lim, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, 32, 1068-1071.

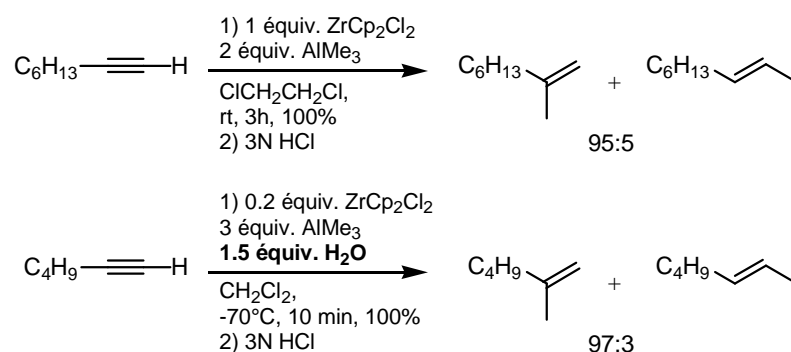


Schéma 112 : Carboalumination en présence d'eau

Le vinylalane est ainsi généré en quelques minutes à  $-23^\circ\text{C}$  et permet la préparation stéréosélective de nombreux alcènes trisubstitués fonctionnalisés.

Il semble qu'en présence d'eau, d' $\text{AlMe}_3$  et de  $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2$  à basse température, il y ait formation du complexe bimétallique **W2** possédant un pont oxygéné (Schéma 113).

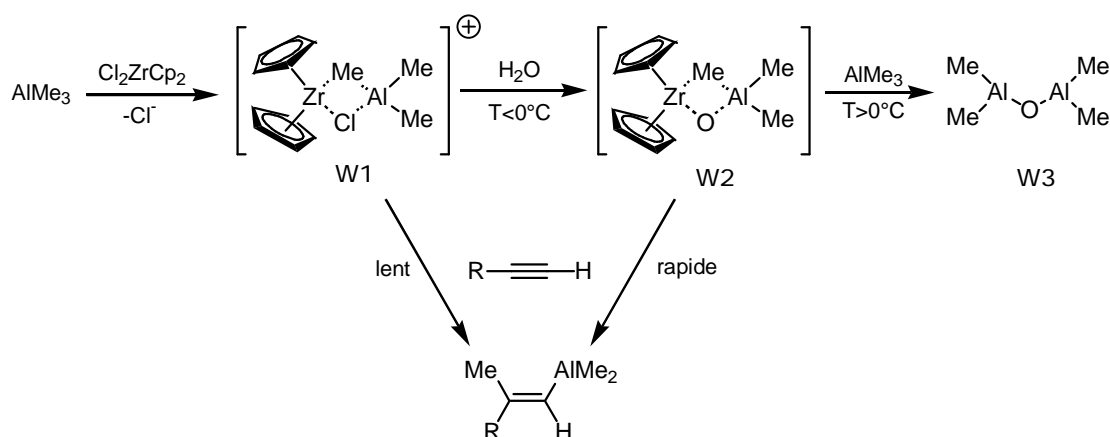


Schéma 113 : Mécanisme proposé par Wipf

Ce complexe, instable thermodynamiquement, est un catalyseur plus actif vis-à-vis de la carboalumination que le complexe bimétallique **W1** ayant un chlore ponté. Mais si la réaction est faite à une température trop élevée ( $\text{T} > 0^\circ\text{C}$ ), le complexe bimétallique **W2** se dégrade en alkylalumoxane **W3**.

Dans notre cas, l'ajout d'eau à la réaction de carboalumination de Negishi sur l'alcyne **52** n'a apporté aucune amélioration.

Les conditions de cette réaction de Negishi rendant sa reproductibilité difficile, nous n'avons pas poussé plus loin nos essais d'optimisation.

## c. Silylcupration de l'alcyne

## ► Réaction de silylcupration

Dans un deuxième temps, nous avons pensé utiliser une réaction de silylcupration sur l'alcyne,<sup>91</sup> suivie d'un traitement avec de l'iodure de méthyle pour obtenir le vinylsilane correspondant.

Le réactif le plus utilisé pour réaliser la silylcupration est le cyanocuprate  $(\text{PhMe}_2\text{Si})_2\text{CuLi}\cdot\text{LiCN}$ . Cet hétérocuprate d'ordre supérieur est facilement synthétisé à partir de  $\text{CuCN}$  et de  $\text{PhMe}_2\text{SiLi}$  (Schéma 114) et possède à la fois la stabilité des hétérocuprates  $(\text{RCu}(\text{Z})\text{M})$  et la réactivité des homocuprates  $(\text{R}_2\text{CuM})$ .



Schéma 114 : Synthèse du cyanocuprate

Les silylcuprates réagissent avec les alcynes par silylmétallation stéréospécifique *syn*. De plus, la régiosélectivité est dans la majorité des cas largement en faveur de l'isomère où le groupement silyle se retrouve sur le carbone terminal de l'alcène. Le vinylcuprate intermédiaire peut réagir avec de nombreux substrats pour conduire finalement à une addition *syn* du groupement silyle et de l'électrophile sur l'alcyne (Schéma 115).

Cet intermédiaire de réaction, qui n'a jamais été caractérisé, a la stoechiométrie d'un cuprate mixte carbone-silicium ; pourtant, à l'inverse de tout autre silylalkylcuprate mixte, il transfère à la majorité des substrats son groupement alkyle.

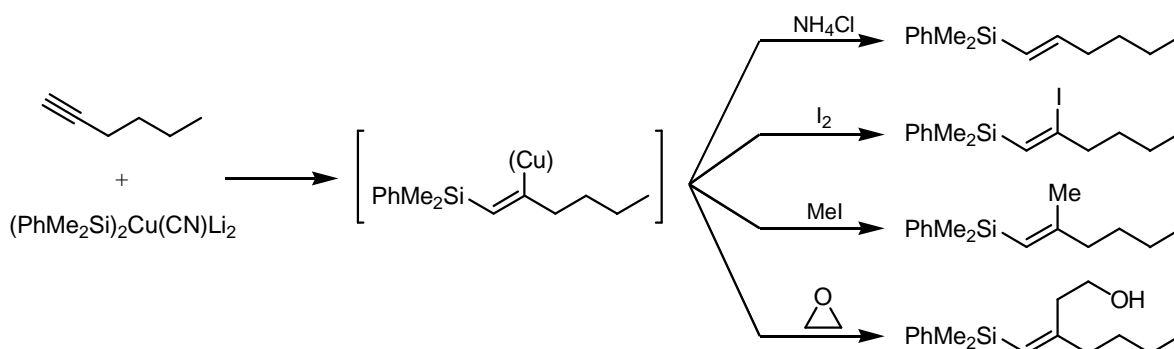


Schéma 115 : Applications synthétiques de la silylcupration

<sup>91</sup> Fleming, I.; Newton, T. W.; Roessler, F. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1981**, 2527-2532; Barbero, A.; Cuadrado, P.; Fleming, I.; Gonzalez, A. M.; Pulido, F. J.; Sanchez, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 1525-1532.

Le vinylsilane obtenu peut ensuite être désilylé par le dibrome ou le *N*-iodosuccinimide pour conduire au bromure vinylique de configuration *Z* ou à l'iodure vinylique de configuration *E* correspondants (Schéma 116).

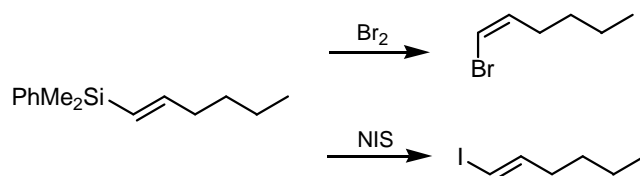


Schéma 116 : Désilylation du vinylsilane

#### ► Essais sur des composés modèles

La réaction de silylcupration suivie d'un traitement par de l'iodure de méthyle a été effectuée sur le composé **53** précédemment synthétisé et a permis d'obtenir le vinylsilane de configuration *E* désiré avec une excellente régiosélectivité puisque seul l'isomère **59** a été obtenu (Schéma 117). Ce dernier a été désilylé en présence de *N*-iodosuccinimide dans l'acétonitrile pour conduire à l'iodure vinylique correspondant **60** de configuration *E*.

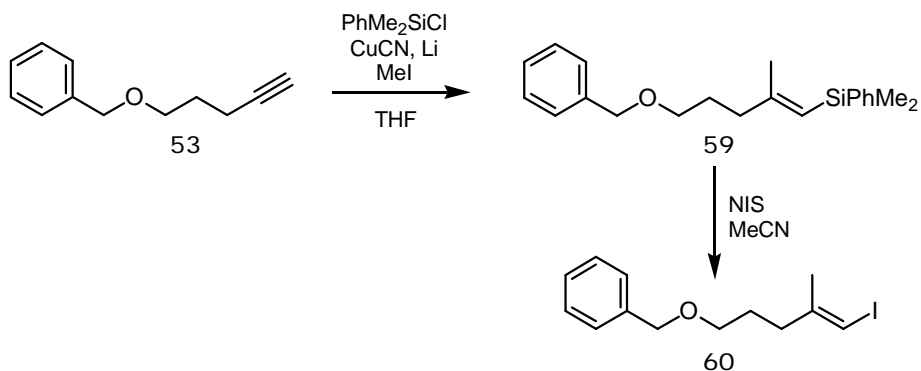


Schéma 117 : Synthèse de l'iodure vinylique **60**

Cependant, lors de la silylcupration ou de l'étape de désilylation, nous n'avons pas réussi à purifier les produits **59** et **60**, le mélange final contenant des produits secondaires dérivés du groupement phényldiméthylsilyle peu volatils.

En outre, les essais de silylcupration suivie d'un traitement par l'iodure de méthyle sur l'alcyne **52** préfigurant le fragment C1-C15 n'ont pas été concluants ; la réaction n'est pas régiosélective et le groupement méthyle n'est pas incorporé à la molécule.

Des précédents dans la littérature ont montré que la réaction de stannylcuprates avec des alcynes terminaux n'est pas très régiosélective.<sup>92</sup> Nous n'avons donc pas poussé plus loin nos investigations dans cette voie et nous avons élaboré une nouvelle stratégie de synthèse du fragment C1-C15 à partir de l'aldéhyde **48**.

## V.2. Passage par un alcène terminal

### a. Synthèse de l'alcène terminal

Afin de terminer la synthèse du fragment C1-C15 du dolabélide C, nous avons décidé de passer par un alcène *gem* disubstitué et d'effectuer une réaction de métathèse croisée pour installer l'atome d'iode en C15.

L'aldéhyde **48** a tout d'abord été homologué en la méthylcétone correspondante en deux étapes (Schéma 118). L'attaque du bromure de méthylmagnésium sur le groupement carbonyle suivie de l'oxydation de l'alcool secondaire résultant par l'IBX conduit ainsi au composé **61** avec 80% de rendement sur deux étapes.

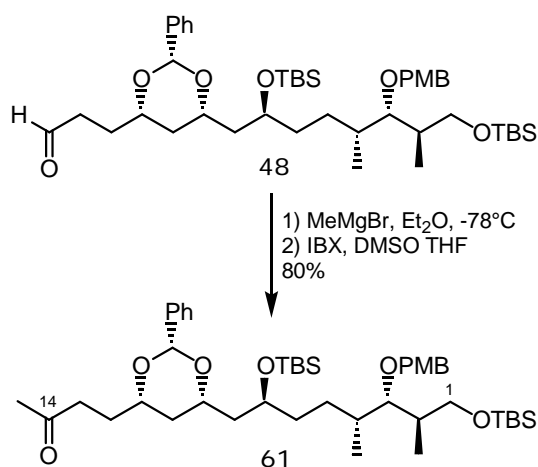


Schéma 118 : Synthèse de la méthylcétone **61**

A ce stade, nous avons voulu convertir directement cette cétone **61** en iodure vinylique à l'aide de la méthode de Takai<sup>93</sup> ( $\text{CrCl}_2$ ,  $\text{CHI}_3$ , THF,  $40^\circ\text{C}$ ) mais nous n'avons obtenu aucune trace de nouveau produit.

<sup>92</sup> Hibino, J.-i.; Matsubara, S.; Morizawa, Y.; Oshima, K.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2151-2154; Betzer, J. F.; Delalogue, F.; Muller, B.; Pancrazi, A.; Prunet, J. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7768-7780 et références citées.

<sup>93</sup> Takai, K.; Nitta, K.; Utimoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 7408-7410.

Le composé **61** a finalement été transformé en oléfine *gem* disubstituée par une réaction de Wittig avec le bromure de méthyltriphenylphosphonium, pour conduire au précurseur de la métathèse croisée **62** avec une conversion de 74% et un rendement corrigé de 90% (Schéma 119).

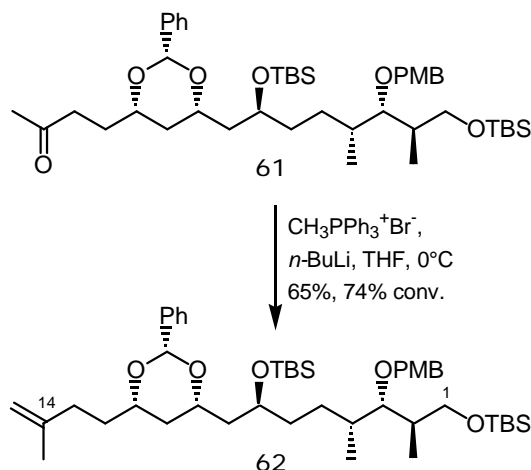


Schéma 119 : Synthèse de l'alcène **62** par réaction de Wittig

Le taux de conversion de la réaction de Wittig est très dépendant de la qualité du sel de phosphonium utilisé. Celui-ci, très sensible à l'humidité, doit être totalement anhydre pour donner des résultats satisfaisants et reproductibles.

### *b. Métathèse croisée et synthèse du fragment C1-C15*

#### ► Obtention d'oléfines trisubstituées

Plusieurs travaux ont été publiés par Grubbs *et al* sur la synthèse d'oléfines trisubstituées par métathèse croisée entre une oléfine *gem* disubstituée et une oléfine terminale avec le catalyseur de Grubbs de seconde génération.<sup>94</sup>

Les sélectivités obtenues varient de 2:1 à 4:1 en faveur de l'isomère *E* thermodynamiquement le plus stable (Schéma 120).

<sup>94</sup> Chatterjee, A. K.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1751-1753; Chatterjee, A. K.; Sanders, D. P.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1939-1942.

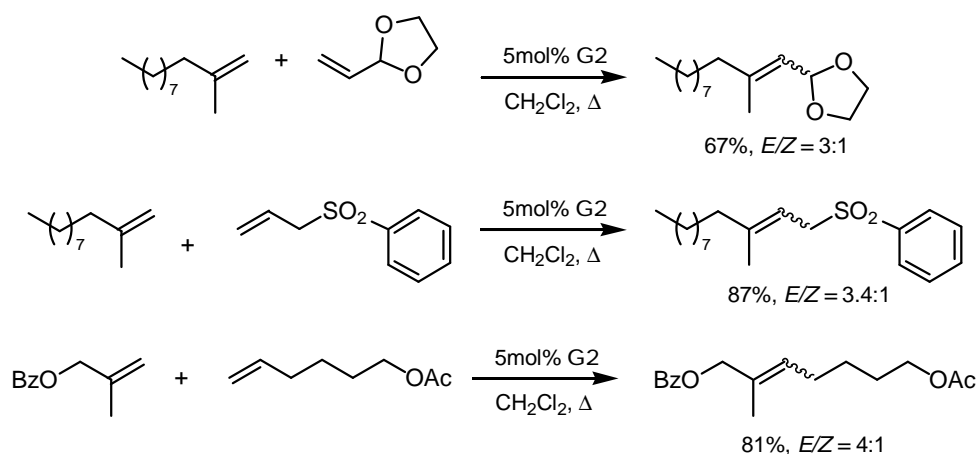
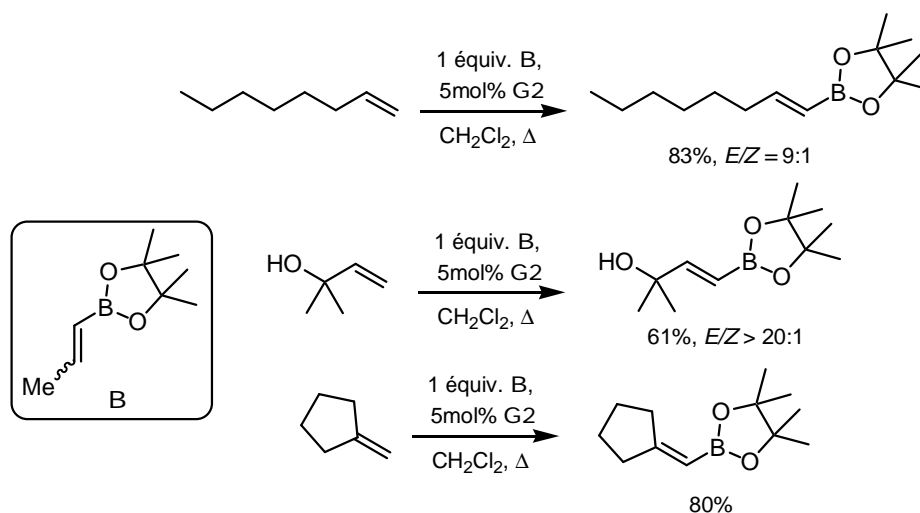


Schéma 120 : Synthèse d'oléfines trisubstituées par métathèse croisée

## ► Synthèse d'iodures vinyliques

Grubbs a montré qu'on ne pouvait pas accéder directement au motif iodure vinylique ou bromure vinylique par métathèse croisée.<sup>95</sup> Néanmoins, la possibilité de synthétiser par cette voie des boronates vinyliques permet de contourner le problème.<sup>96</sup>

En effet, la métathèse croisée réalisée sur diverses oléfines en présence du composé **B** permet d'obtenir des boronates vinyliques avec des rendements satisfaisants (de 58 à 99%) et une bonne stéréosélectivité *E* (de 8:1 à >20:1). De plus, cette réaction est compatible avec des groupements fonctionnels variés (Schéma 121).

Schéma 121 : Métathèse croisée avec le boronate vinylique **B**

<sup>95</sup> Résultats non publiés et cités dans la référence 96.

<sup>96</sup> Morrill, C.; Grubbs, R. H. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 6031-6034.



En utilisant les procédures développées par Brown *et al.*,<sup>97</sup> ces boronates vinyliques peuvent ensuite être stéréospécifiquement convertis en bromures ou iodures vinyliques.

Grubbs a d'ailleurs montré que la bromation ( $\text{Br}_2$ , NaOMe) peut être réalisée *in situ* après la métathèse croisée, permettant ainsi la synthèse « one-pot » de bromures vinyliques. Conformément aux observations de Brown, la stéréochimie de l'oléfine obtenue est alors inversée par rapport à celle du boronate vinylique, ce qui conduit majoritairement aux bromures vinyliques de configuration *Z*.

En revanche, la synthèse d'iodures vinyliques est réalisée en deux étapes successives de métathèse croisée puis d'iodation ( $\text{I}_2$ , NaOH). Les composés sont alors obtenus avec de très bons rendements et une rétention de stéréochimie conduisant aux isomères *E* (Schéma 122).

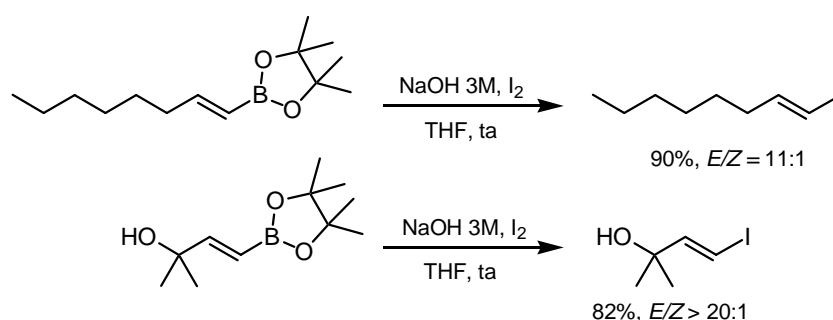


Schéma 122 : Réaction d'iodation

Afin de réaliser la réaction d'iodation directement sur l'ester pinacolique, les conditions initiales de Brown (éther, 0°C) ont été modifiées par Grubbs (THF, 25°C).

#### ► Application à la synthèse du fragment C1-C15

Nous avons tout d'abord testé cette nouvelle voie de synthèse sur l'aldéhyde modèle **63** (Schéma 123). Le précurseur de métathèse **64** est synthétisé en trois étapes avec un rendement global de 65% à partir de l'aldéhyde. Mis en réaction en présence du boronate vinylique **B** et du catalyseur de Grubbs de seconde génération **G2** au reflux du dichlorométhane, il conduit, après une étape d'iodation, à l'iodure vinylique **65** avec un très bon rendement de 91% et une diastéréosélectivité 2:1 en faveur de l'isomère *E*.

<sup>97</sup> Brown, H. C.; Hamaoka, T.; Ravindran, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 5786-5788; Brown, H. C.; Hamaoka, T.; Ravindran, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 6456-6457.

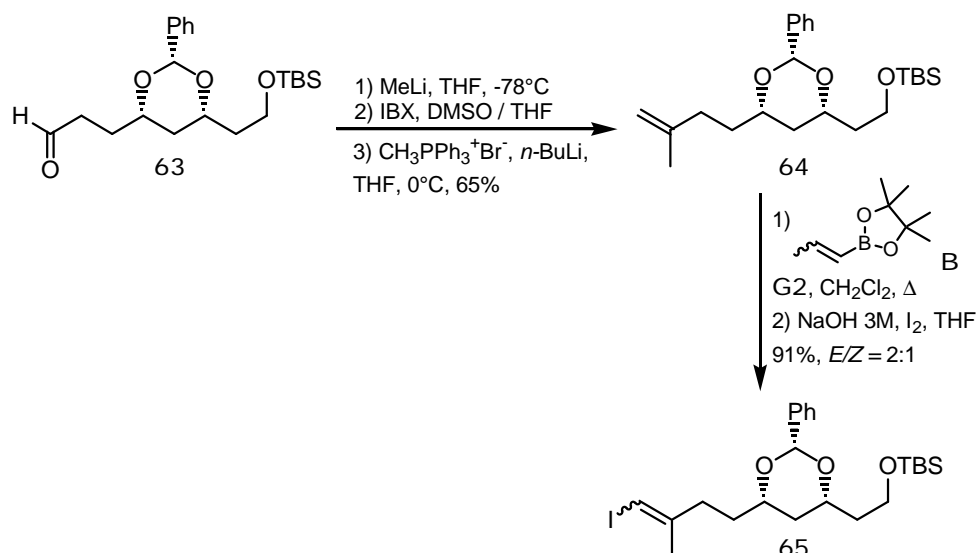
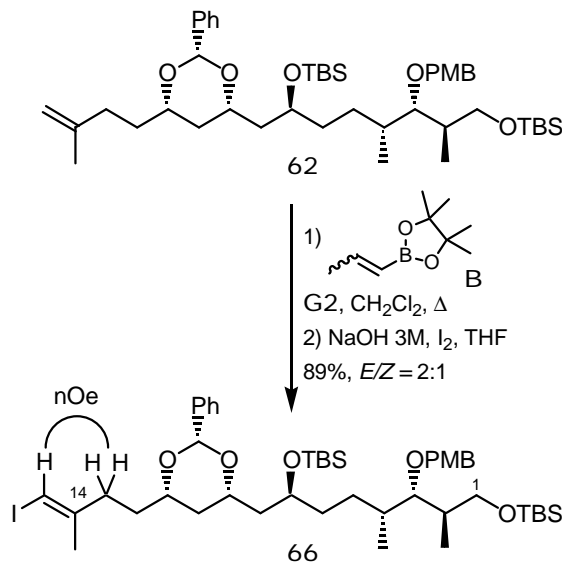


Schéma 123 : Synthèse d'un composé modèle

Appliquée à notre synthèse du fragment C1-C15, la métathèse croisée entre le fragment **62** et le boronate vinylique **B**, suivie de l'échange bore-iode dans les conditions décrites précédemment a permis d'obtenir l'iodure vinylique **66** sous la forme d'un mélange 2:1 d'isomères *E/Z* avec un très bon rendement de 89% sur deux étapes (Schéma 124).

Schéma 124 : Synthèse du fragment C1-C15 **66**

L'oléfine *E* pure a pu être isolée avec un rendement non optimisé de 55% par HPLC préparative. La stéréochimie de l'oléfine a été confirmée par la présence d'effets nOe entre les protons allyliques CH<sub>2</sub>-13 et le proton oléfinique H-15.

## VI. Conclusion et perspectives

En conclusion, nous avons synthétisé le fragment C1-C15 du dolabélide C de manière convergente en dix-sept étapes pour la séquence linéaire la plus longue avec un rendement global de 11%. L'étape clé est une aldolisation diastérosélective de Mukaiyama pour former la liaison C6-C7 et installer le centre stéréogène en C7 (Schéma 125).

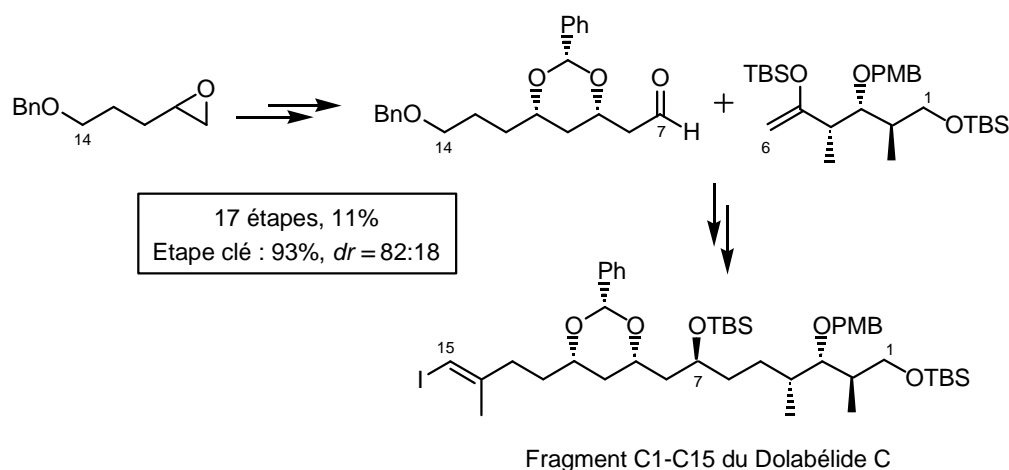


Schéma 125 : Résumé

Notre stratégie de synthèse du fragment C1-C15, à laquelle il manque encore deux étapes pour arriver à l'acide fonctionnalisé pour le couplage avec la partie basse, est plus longue que celles élaborées par Leighton ou Keck, mais elle reste très efficace puisque les rendements globaux sont comparables, à l'exception de la synthèse linéaire de Keck. (Schéma 126).

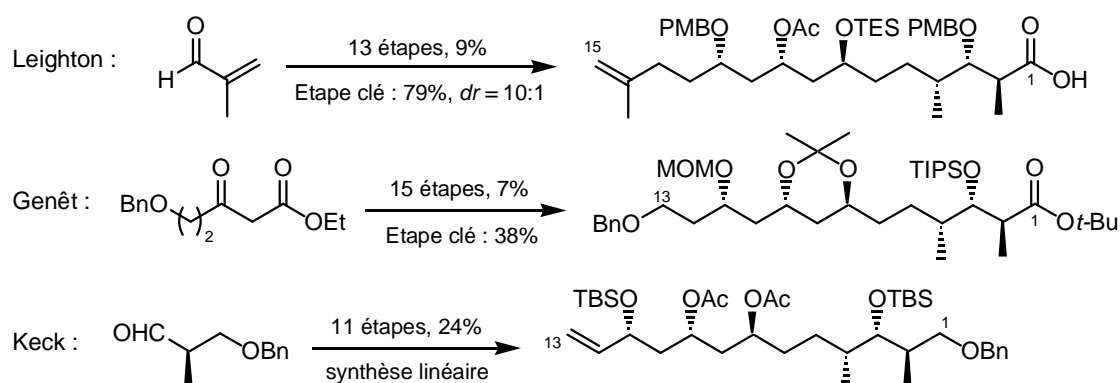


Schéma 126 : Comparatif avec les autres synthèses du fragment C1-C15

La mise au point de conditions expérimentales pour déprotéger sélectivement le groupement protecteur TBS sur l'hydroxyle en C1, afin de pouvoir oxyder l'alcool primaire résultant en acide carboxylique, est en cours au laboratoire.

Il reste encore à optimiser la technique de séparation des deux isomères *E* et *Z* de l'iodure vinylique **66** obtenu après la réaction de métathèse croisée.



## **Chapitre III**

# **Vers la synthèse de la partie basse C16-C30**



Dans ce troisième chapitre, nous reviendrons tout d'abord sur la première voie de synthèse envisagée par Laurence Grimaud pour la partie basse du dolabélide C et nous décrirons les essais d'optimisation que nous avons tentés sur la réaction d'homoaldolisation de Hoppe.

Nous présenterons dans une deuxième partie une nouvelle rétrosynthèse pour le fragment C16-C24 reposant sur une réaction de crotylation de Brown.

Une troisième partie sera finalement consacrée à l'étude d'une dernière stratégie de synthèse basée sur une réaction d'aldolisation de Paterson.

## I. Optimisation de la première synthèse du fragment C16-C24

### I.1. Stratégie envisagée et premiers essais

#### *a. Rétrosynthèse*

Dans la première synthèse du fragment C16-C30 effectuée au laboratoire,<sup>29</sup> on a choisi d'installer la double liaison trisubstituée C24-C25 par un couplage de type Wittig. Cette réaction présente l'avantage d'être sélective quant à la synthèse de doubles liaisons trisubstituées. Il a donc été envisagé de synthétiser le fragment C16-C30 à partir de l'aldéhyde **PR18** et du phosphorane **PR17** (Schéma 127).

Le motif 1,3-diol *syn* en C21-C23 présent sur le composé **PR18** peut résulter de l'addition conjuguée intramoléculaire d'un hémiacétalate formé *in situ* à partir de l'alcool homoallylique **PR20** et du benzaldéhyde en présence d'une quantité catalytique de *tert*-butylate de potassium. La mise en place des centres C21 et C22 de configuration relative *anti* peut être réalisée par une réaction d'homoaldolisation diastéréosélective développée par Hoppe. Cette approche requiert la synthèse préalable de l'aldéhyde optiquement actif **PR21**.



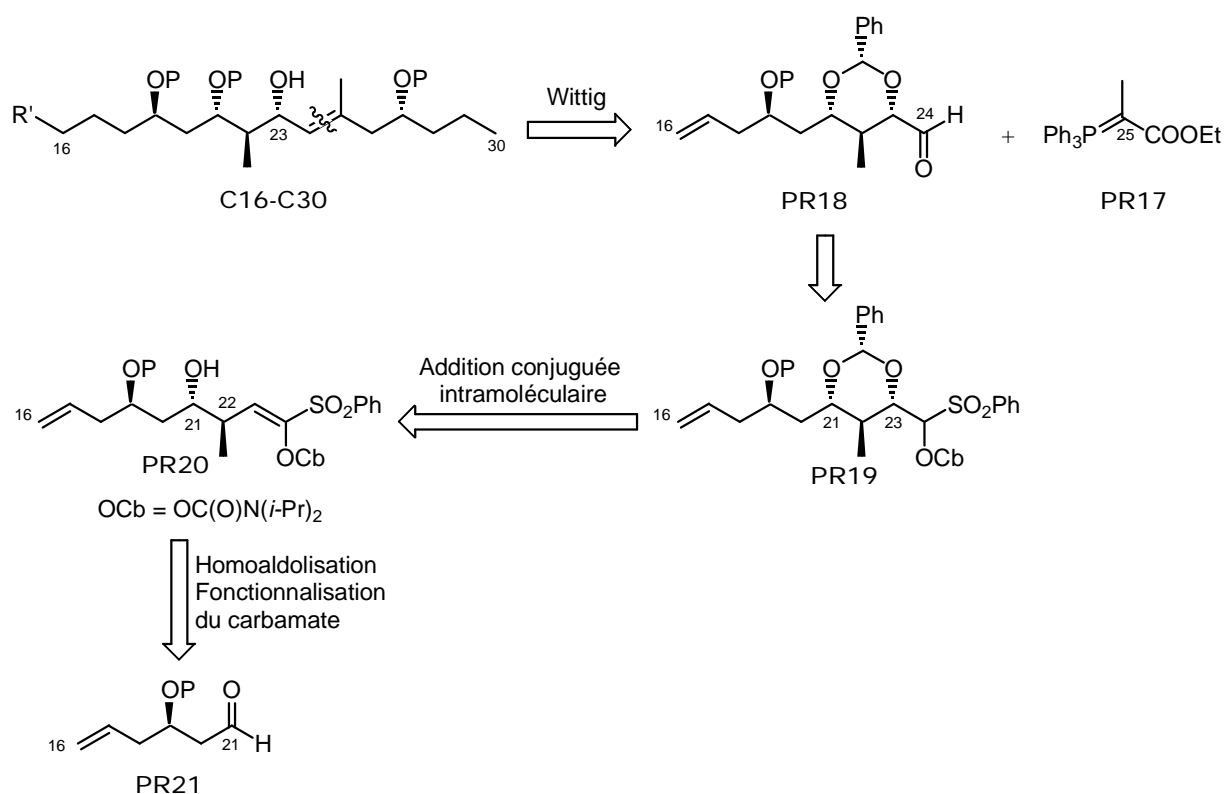


Schéma 127 : Première rétrosynthèse du fragment C16-C30

### b. Synthèse de l'aldéhyde **PR21**

L'aldéhyde **PR21** est préparé en quatre étapes à partir de l'aldéhyde **PR29** (Schéma 128).

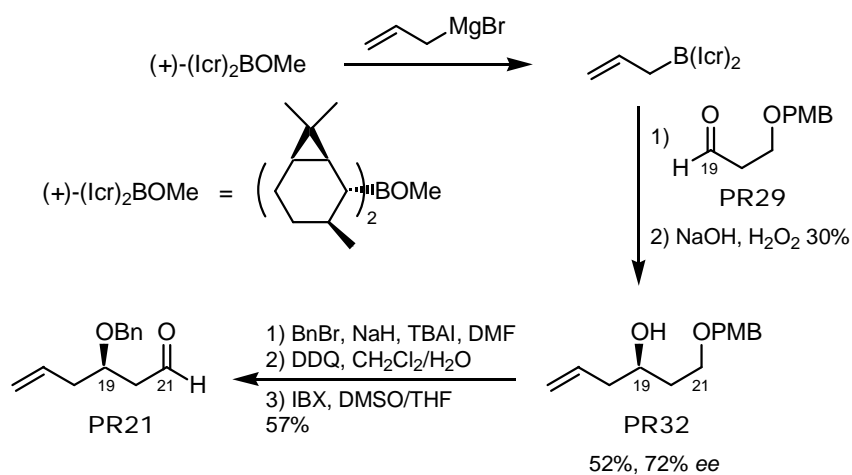


Schéma 128 : Synthèse de l'aldéhyde **PR21**

L'asymétrie présente dans l'aldéhyde **PR21** est introduite par une réaction d'allylation asymétrique de Brown<sup>49</sup> du 3-*para*-méthoxybenzyloxypropanal **PR29** en présence de diisocaranylallylborane. L'alcool homoallylique correspondant **PR32** est obtenu après traitement en milieu oxydant avec un rendement de 52% et un excès énantiomérique de 72%. La protection de l'hydroxyle secondaire sous forme d'éther benzylique, suivie de la coupure oxydante de l'éther *para*-méthoxybenzylique et de l'oxydation de l'alcool résultant conduit à l'aldéhyde **PR21** recherché avec un rendement global de 29% sur les quatre étapes.

### c. Homoaldolisation de Hoppe

Dans la synthèse du fragment C16-C24, il a donc été envisagé de mettre en place les centres C21 et C22 de configuration relative *anti* par une réaction d'homoaldolisation de type Hoppe.<sup>38</sup>

La réaction de Hoppe permet, à partir d'un aldéhyde et d'un carbamate allylique tous deux racémiques, d'obtenir des homoaldols *anti* avec une excellente diastéréosélectivité (Schéma 129).

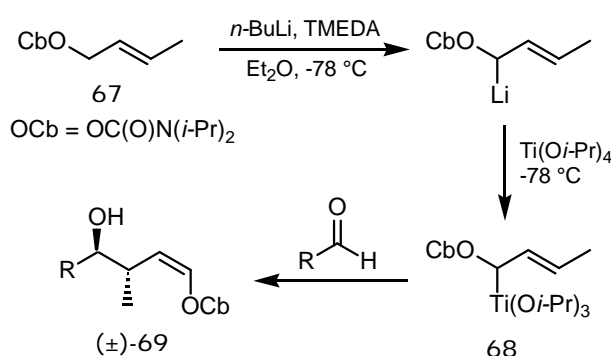


Schéma 129 : Homoaldolisation de Hoppe

En série racémique, le *N,N*-diisopropylcrotyl carbamate **67** est déprotoné par le *n*-butyllithium en présence de TMEDA à -78°C dans l'éther. La transmétallation, réalisée en présence de tétraisopropylate de titane à -78°C, conduit alors à l'allyltitanate **68**. Celui-ci est ensuite traité par un aldéhyde pour fournir exclusivement le carbamate vinylique **69** de configuration *Z*.

La diastéréosélectivité (*Z*)-*anti* est contrôlée *via* un état de transition à six centres de type Zimmerman-Traxler. Lors de l'attaque de l'électrophile, le groupement R de l'aldéhyde

se met en position équatoriale afin de minimiser les interactions 1,3-diaxiales. De plus, le groupe OCb est en position axiale car il s'agit alors de la conformation la plus réactive.

Houk le justifie par "l'effet alkoxy interne"<sup>98</sup> car en position axiale le groupe OCb se trouve dans le plan contenant la double liaison, à l'intérieur du demi-plan défini par les carbones vinyliques et le carbone portant le groupe carbamate (Schéma 130).

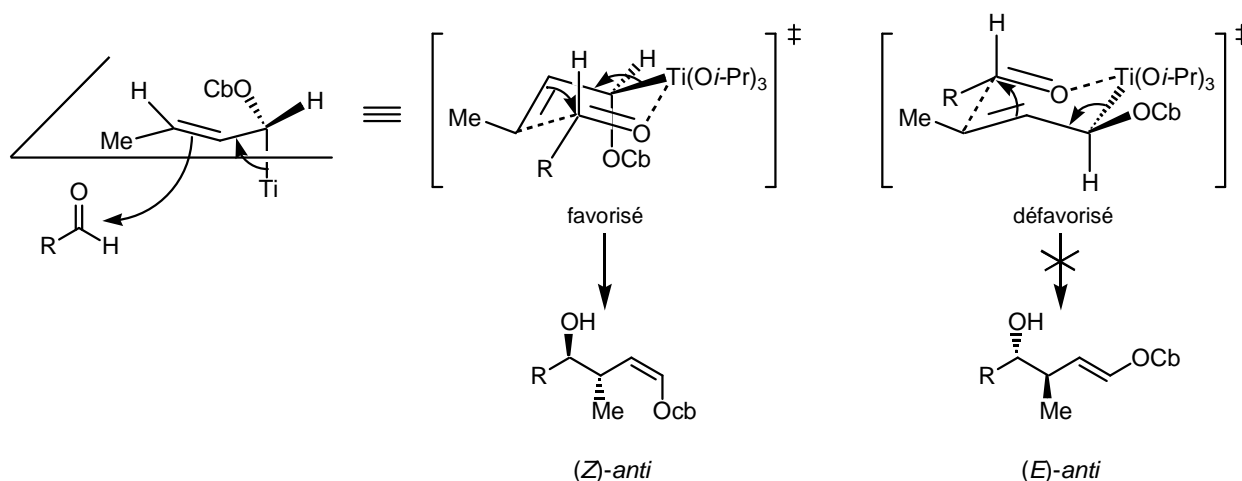


Schéma 130 : Effet alkoxy interne

En effet, lors d'une attaque électrophile sur le carbamate allylique, la liaison  $\pi$  devient déficiente en électrons. Des substituants donneurs en électrons sur l'alcène vont donc stabiliser l'état de transition, inversement des substituants accepteurs l'affaiblissent. Quand le groupe carbamate est en position interne, le recouvrement entre la  $\sigma^*_{C-O}$  (fortement développée sur le carbone en raison de la différence d'électronégativité entre le carbone et l'oxygène) et la  $\pi$  est minimal ; un bon recouvrement aurait pour effet de diminuer l'énergie de la HO du système. De plus, dans cette position le recouvrement entre la  $\sigma_{C-Ti}$  riche en électrons et l'orbitale  $\pi$  est maximal, ayant pour effet d'augmenter l'énergie de la HO du système. Plus l'énergie de la HO est élevée, plus le caractère nucléophile est fort ; ces deux effets combinés rendent donc cette conformation très réactive.

Quelle que soit la face d'approche *Re* ou *Si*, les états de transition les plus probables conduisent alors aux deux énantiomères *anti* du carbamate vinylique Z (Schéma 131).

<sup>98</sup> Houk, K. N.; Moses, S. R.; Wu, Y.-D.; Rondan, N. G.; Jäger, V.; Schohe, R.; Fronczek, F. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3880-3882.

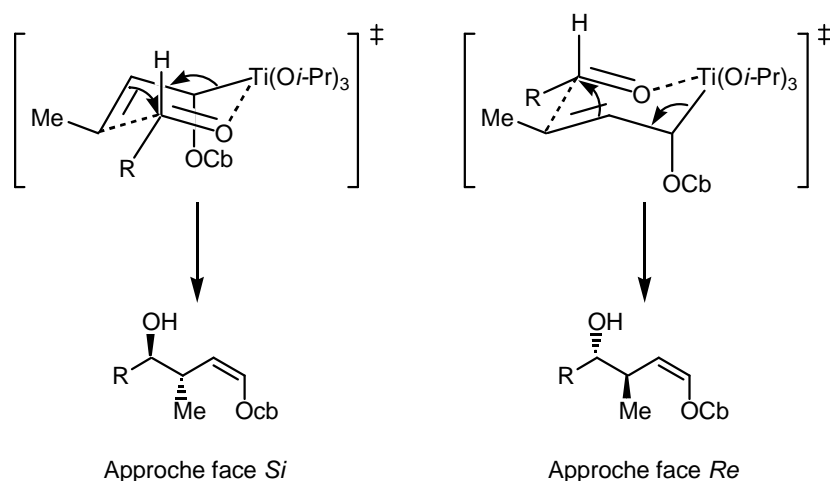


Schéma 131 : Etats de transition

Cette réaction peut être rendue énantiosélective en remplaçant la TMEDA par la (-)-spartéine (Schéma 73).<sup>99</sup>

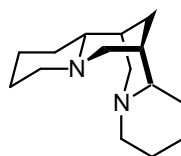


Schéma 132 : (-)-Spartéine

La déprotonation du carbamate **67** par le *sec*-butyllithium conduit alors au mélange des deux anions lithiés correspondants. Complexés par la (-)-spartéine, ils forment deux diastéréoisomères (*S*)-**70** et (*R*)-**70** en équilibre (Schéma 133). L'énantiomère *S* du crotyllithium cristallise préférentiellement, et cette induction asymétrique de second ordre déplace alors l'équilibre de déprotonation vers la formation du seul complexe (*S*)-**70**.<sup>100</sup> La configuration de l'anion a pu être déterminée par analyse des cristaux aux rayons X.

<sup>99</sup> Zschage, O.; Hoppe, D. *Tetrahedron* **1992**, 48, 5657-5666.

<sup>100</sup> Pour une revue sur la synthèse énantiosélective en présence de complexes anions lithiés/(-)-spartéine, voir : Hoppe, D.; Hense, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, 36, 2282-2316.

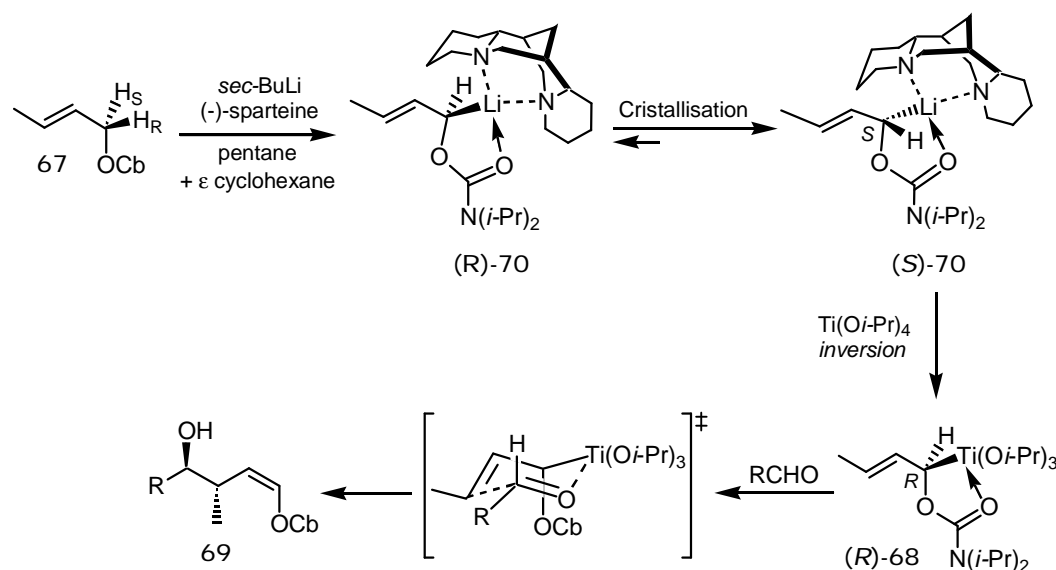


Schéma 133 : Version énantiosélective de l'homoaldolisation de Hoppe

La réaction de transmétallation avec  $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$  s'effectue ensuite avec complète inversion de configuration et conduit à l'anion titanate **(R)-68** de configuration *R*, stable jusqu'à  $-30^\circ\text{C}$ .<sup>101</sup> Ce dernier s'additionne de manière énantiosélective sur un aldéhyde pour conduire au carbamate vinylique **Z 69** avec d'excellents excès diastéréoisomériques (proches de 100%) et des excès énantiomériques de l'ordre de 90%.<sup>102</sup>

Cette réaction d'homoaldolisation présente donc l'avantage d'introduire la configuration relative *anti* souhaitée pour l'hydroxyle en C21 et le méthyle en C22, mais aussi de conduire à la formation d'une double liaison fonctionnalisable<sup>103</sup> en raison de la présence du carbamate. L'anion vinylique est en effet obtenu aisément en présence de *tert*-butyllithium ou de *sec*-butyllithium, ce qui en fait une méthode de choix pour mettre en place les centres C21 et C22.

#### d. Application à la synthèse du fragment C16-C24

La réaction de Hoppe a été utilisée dans sa version diastéréosélective, en espérant un contrôle de la part du centre en C19 sur le nouveau centre formé.

<sup>101</sup> Paulsen, H.; Graeve, C.; Hoppe, D. *Synthesis* **1996**, 48, 141-145.

<sup>102</sup> Les excès énantiomériques sont fortement dépendants de la cristallisation du complexe crotyllithium/(-)-sparteine.

<sup>103</sup> Pour des exemples de fonctionnalisation, voir : Pimm, A.; Kocienski, P.; Street, S. D. A. *Synlett* **1992**, 886-888.

Le carbamate crotylique **PR22** ( $\equiv$  **67**), traité par du *n*-butyllithium en présence de TMEDA à  $-78^{\circ}\text{C}$  dans l'éther, conduit, après transmétallation par le tétraisopropylate de titane, à l'allyltitanate correspondant. Celui-ci est traité à  $-78^{\circ}\text{C}$  par l'aldéhyde **PR21** pendant 30 min pour former l'homoaldol **PR30** avec un rendement de 96% (Schéma 134).

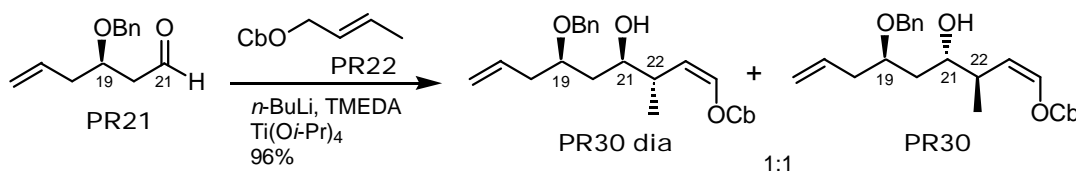


Schéma 134 : Synthèse du composé **PR30**

Malheureusement, le carbamate vinylique **Z PR30** a été obtenu sous la forme d'un mélange inséparable de deux diastéréoisomères 19,21-*syn*/19,21-*anti*. Différents essais ont été réalisés afin d'améliorer la sélectivité de la réaction au niveau des carbones C19 et C21 (température, nombre d'équivalents, ajout d'un acide de Lewis) mais dans le meilleur cas le rapport entre **PR30** et **PR30 dia** atteint 1:1, en réalisant la réaction en présence de TMEDA à  $0^{\circ}\text{C}$ .

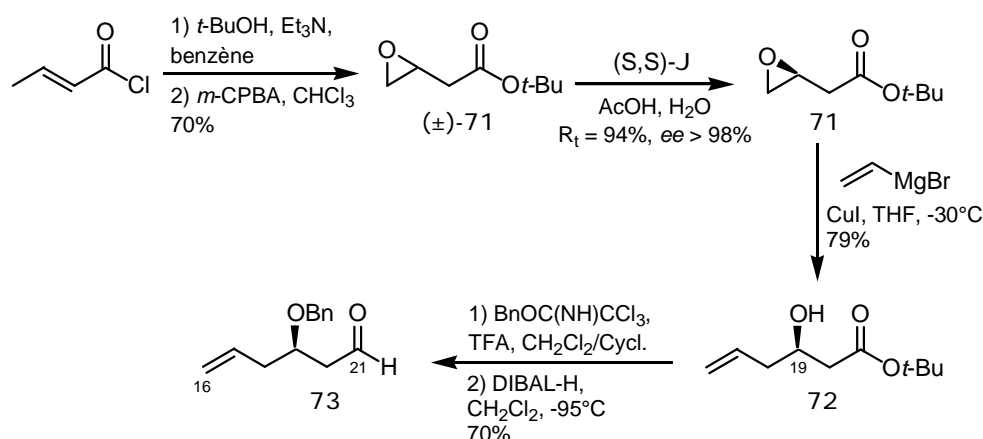
Le centre en C19 n'a donc aucune influence sur la stéréochimie de la réaction. La synthèse du fragment C16-C24 a néanmoins été poursuivie par cette voie par Laurence Grimaud (cf. chapitre I).

## I.2. Optimisation de la synthèse du fragment C16-C24

### a. Nouvelle synthèse du fragment C16-C21

Reprenant les travaux effectués par Laurence Grimaud, nous avons envisagé une nouvelle voie de synthèse de l'aldéhyde **73** ( $\equiv$  **PR21**) afin d'améliorer le rendement précédemment obtenu. S'inspirant de la synthèse du fragment C7-C14, nous avons voulu introduire l'énantiosélectivité de manière plus efficace en utilisant un dédoublement cinétique de Jacobsen catalysé par le complexe de cobalt **J** sur un époxyde racémique.

Ainsi, l'époxyde terminal ( $\pm$ )-**71** est obtenu en deux étapes de formation de l'ester puis d'époxydation à partir du chlorure de but-2-énoyle commercial avec un rendement de 70% (Schéma 135).

Schéma 135 : Synthèse de l'aldéhyde **73**

L'époxyde **71** énantiomériquement pur est alors obtenu par un dédoublement cinétique de Jacobsen en présence du complexe de cobalt (S,S)-**J** avec un excès énantiomérique > 98% mesuré par HPLC et un très bon rendement théorique de 94% (qui correspond à un pourcentage du rendement théorique maximum de 50%). L'attaque par le bromure de vinylmagnésium de l'époxyde **71** en présence d'une quantité catalytique d'iodure de cuivre conduit ensuite à l'alcool homoallylique **72** avec un rendement de 79%. Deux étapes de protection de l'hydroxyle en C19 et réduction de la fonction ester par l'hydruure de diisobutylaluminium à -95°C permettent finalement d'obtenir l'aldéhyde **73** en six étapes depuis le chlorure d'acyle avec un rendement global de 36%. Cette synthèse est donc plus efficace que celle proposée par Laurence Grimaud qui obtenait cet aldéhyde avec 29% de rendement.

### *b. Optimisation de la réaction de Hoppe*

En utilisant la version énantiosélective de la réaction de Hoppe, réalisée en présence de (-)-spartéine, l'homoaldol **69** obtenu après cristallisation préférentielle du complexe (S)-**70** posséderait la stéréochimie inverse en C21 et C22 par rapport à celle recherchée pour le fragment C16-C24 du dolabélide (Schéma 136). L'isomère souhaité n'est donc pas accessible de cette façon car l'auxiliaire chiral n'existe que dans la configuration naturelle lévogyre.

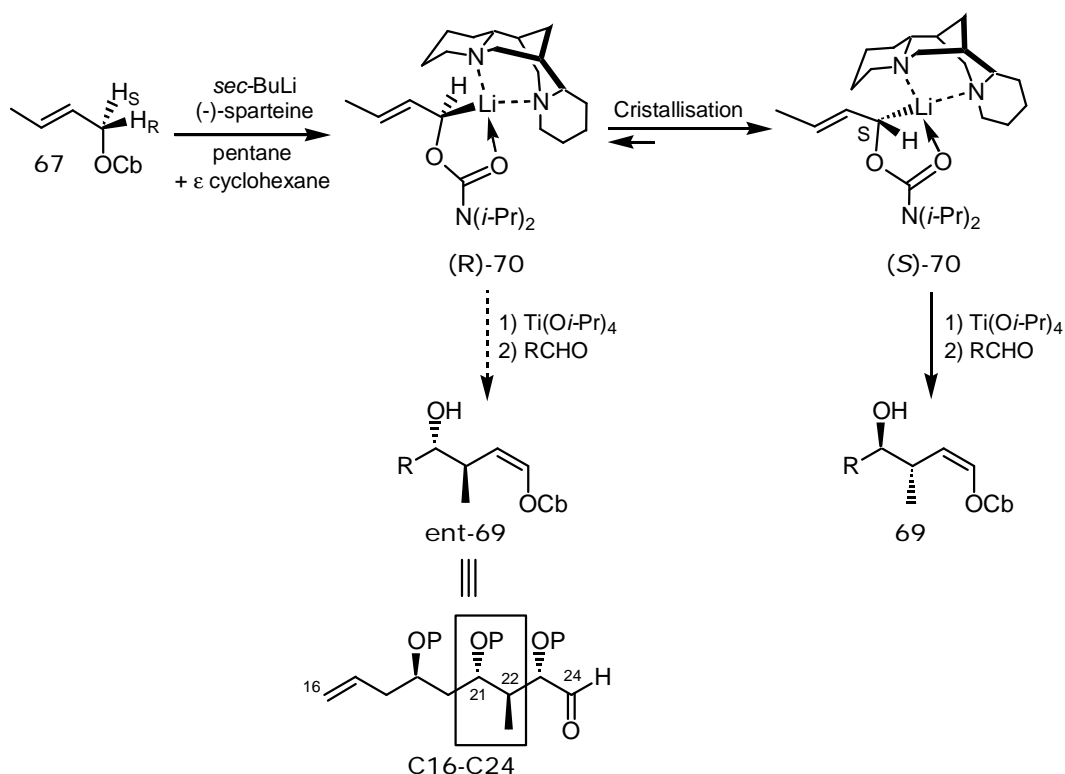


Schéma 136 : Version énantiosélective de l'homoaldolisation de Hoppe

Néanmoins, Hoppe a montré que la déprotonation du cinnamyle carbamate **74** avec le *n*-butyllithium en présence de (-)-sparteine à -78°C dans le toluène conduisait à une paire de carbanions lithiés diastéréomères de configuration instable (Schéma 137).<sup>104</sup>

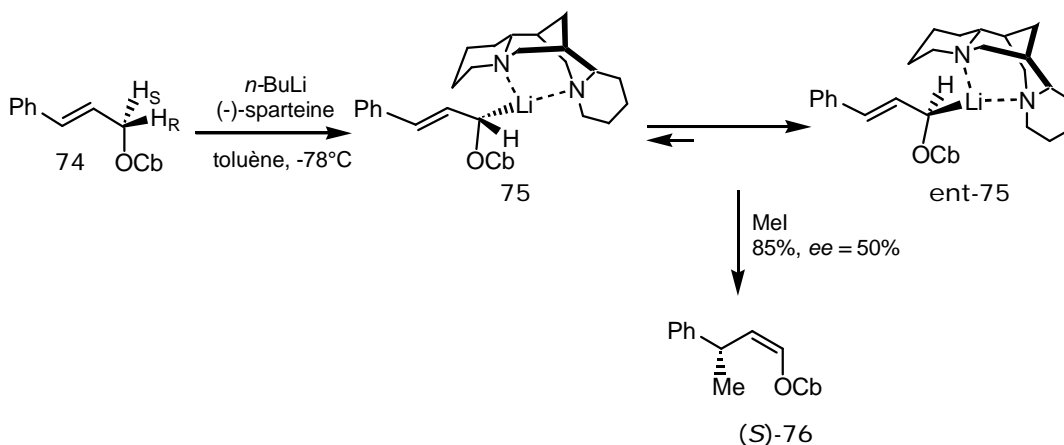


Schéma 137 : Homoaldolisation de Hoppe dans le toluène

<sup>104</sup> Behrens, K.; Fröhlich, R.; Meyer, O.; Hoppe, D. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2397-2403.



Dans ce cas précis, l'isomère **75** initialement formé par contrôle cinétique est rapidement converti en l'isomère **ent-75** thermodynamiquement plus stable. L'attaque du carbamate en  $\gamma$  sur l'iodure de méthyle permet alors d'obtenir le carbamate vinylique (**S**)-**76** avec un rendement de 85% et un excès énantiomérique de 50%. La stéréochimie obtenue est inversée lorsque l'attaque se fait sur le tosylate de méthyle.

De plus, des travaux menés par Patrick Razon dans sa thèse de doctorat<sup>105</sup> ont montré qu'en réalisant la déprotonation du carbamate **67** avec le *n*-butyllithium en présence de (-)-sparteïne à -78°C dans le toluène, la cristallisation préférentielle d'un des deux anions n'a pas lieu. Les deux formes sont donc en équilibre dans le milieu et conduisent, après transméallation au titane et attaque du propanal, à la formation majoritaire de l'homoaldol ayant la configuration inverse de celle observée dans la réaction avec cristallisation (*ee* = 77%) (Schéma 138).

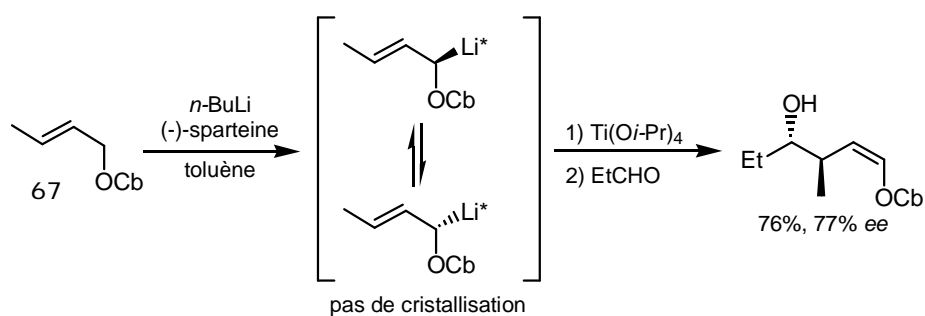


Schéma 138 : Résultats obtenus par Patrick Razon

Nous avons donc voulu tester ces conditions expérimentales sur notre aldéhyde chiral **73** en espérant améliorer l'excès énantiomérique observé par un contrôle de la part du centre en C19 sur le nouveau centre formé.

Le carbamate crotylique **67** est aisément préparé par chauffage de l'alcool crotylique commercial (*E/Z* > 97:3) en présence de chlorure de *N,N*-diisopropylcarbamoyle dans la pyridine avec un rendement de 91% après distillation (Schéma 139).

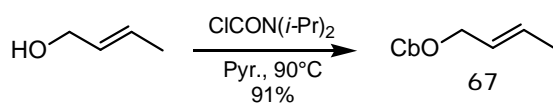


Schéma 139 : Synthèse du carbamate **67**

<sup>105</sup> Razon, P. Thèse de doctorat, Paris XI (Châtenay Malabry), 2000.

Le carbamate **67** est ensuite traité par du *n*-butyllithium en présence de (-)-spartéine à -78°C dans le toluène (Schéma 140). Après transmétallation par le tétraisopropylate de titane, l'allyltitanate correspondant s'additionne à -78°C sur l'aldéhyde **73** pour conduire à l'homoaldol **77** sous la forme d'un mélange inséparable 1:1 de deux diastéréoisomères 19,21-*syn*/19,21-*anti* avec un rendement de 75%.

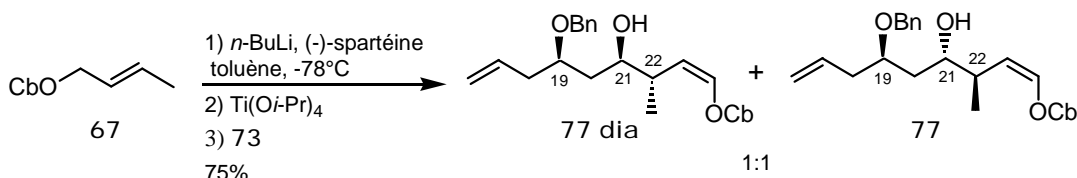


Schéma 140 : Réaction réalisée dans le toluène

Des essais d'optimisation des conditions expérimentales n'ont pas permis d'améliorer cette sélectivité. Il semble donc que les conditions mises au point par Patrick Razon ne soient pas applicables à notre substrat chiral.

D'un autre côté, Hoppe a montré que l'autre isomère *anti* était accessible en remplaçant le tétraisopropylate de titane par du chlorotris(diéthyl)amminotitane. En effet, les auteurs pensent qu'il y a dans ce cas rétention de configuration lors de la réaction de transmétallation. Mais cette méthode est plus difficile à mettre en œuvre et les excès énantiomériques obtenus sont moins bons que dans le cas classique.

Nous n'avons donc pas poursuivi dans cette voie et nous avons élaboré une nouvelle stratégie de synthèse reposant sur une réaction de crotylation de Brown.

## II. Deuxième synthèse du fragment C16-C24

### II.1. Rétrosynthèse envisagée

Dans la deuxième rétrosynthèse du fragment C16-C30 que nous avons élaborée, il a été envisagé d'obtenir ce fragment par un couplage de type Wittig entre l'aldéhyde **80** et le phosphorane **PR17**, comme précédemment (Schéma 141).

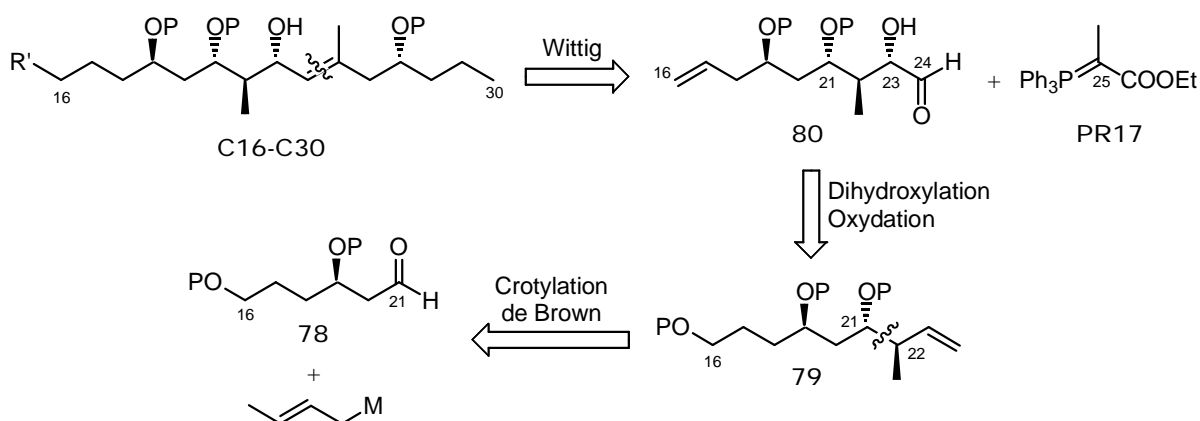


Schéma 141 : Deuxième rétrosynthèse du fragment C16-C30

L'aldéhyde **80**, semblable à l'aldéhyde **PR18** utilisé dans la synthèse précédente mais avec des groupements protecteurs différents, serait synthétisé à partir du composé **79** dans lequel la double liaison terminale en C16-C17 serait remplacée par un alcool protégé, pour la différencier de l'oléfine en C23-C24. Le motif 1,3-diol *syn* en C21-C23 serait introduit dans ce cas par une réaction de dihydroxylation diastéréosélective de l'oléfine terminale.<sup>106</sup> La mise en place des centres C21 et C22 de configuration relative *anti* pourrait être réalisée par une réaction de crotylation de Brown entre un aldéhyde chiral **78** et un crotylmétal. Cette approche requiert alors la synthèse préalable de l'aldéhyde optiquement actif **78**.

## II.2. Synthèse du fragment C16-C21

La synthèse énantiosélective de l'aldéhyde **78** repose sur l'hydrogénation asymétrique d'un  $\beta$ -cétoester, afin d'introduire la chiralité de manière efficace.

### a. Hydrogénation asymétrique de Noyori

A la fin des années 80, Noyori *et al* ont montré que les complexes de ruthénium (II) associés au BINAP étaient des catalyseurs efficaces pour l'hydrogénation asymétrique d'une grande variété de substrats comme les oléfines ou les dérivés carbonylés (Schéma 142).<sup>107</sup>

<sup>106</sup> Evans, D. A.; Dow, R. L.; Shih, T. L.; Takacs, J. M.; Zahler, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5290-5313.

<sup>107</sup> Pour une revue sur la catalyse asymétrique développée par Noyori *et al*, voir : Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008-2022.

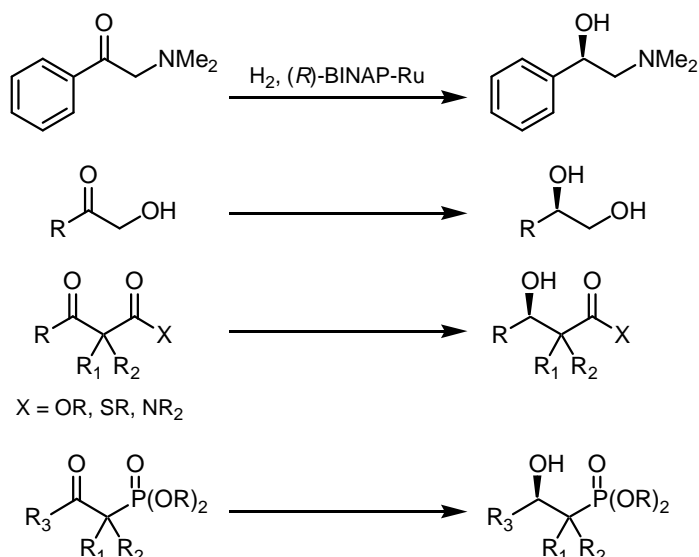


Schéma 142 : Hydrogénation asymétrique de cétones fonctionnalisées

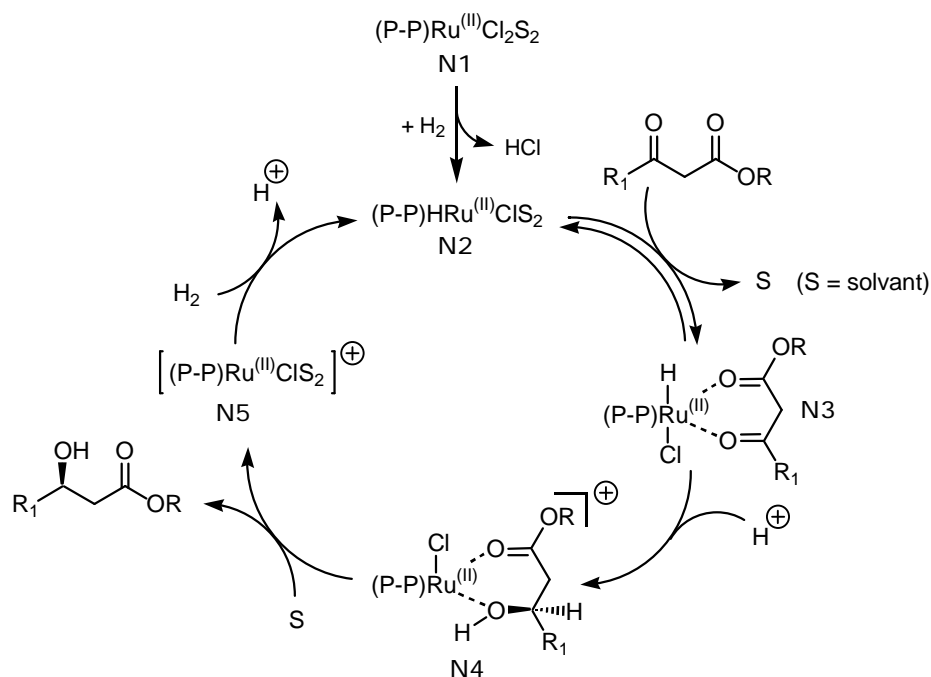
En particulier, les complexes oligomères de ruthénium et de BINAP contenant des halogènes permettent la réduction asymétrique de  $\beta$ -cétoesters en  $\beta$ -hydroxyesters avec des excès énantiomériques  $> 98\%$ .<sup>108</sup>

Le mécanisme proposé pour cette réduction asymétrique<sup>109</sup> fait intervenir l'espèce catalytique **N2** formée par réaction entre le complexe **N1** et l'hydrogène (Schéma 143). Cela permet de générer de l'acide chlorhydrique qui servira de source de proton par la suite.

L'espèce **N2** interagit de manière réversible avec le  $\beta$ -cétoester pour former le complexe chélaté **N3** dans lequel un transfert d'hydrure du métal vers le carbonyle est géométriquement difficile.

<sup>108</sup> Noyori, R.; Ohkuma, T.; Kitamura, M.; Takaya, H.; Sayo, N.; Kumobayashi, H.; Akutagawa, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5856-5858; Kitamura, M.; Tokunaga, M.; Ohkuma, T.; Noyori, R. *Org. Synth.* **1992**, *71*, 1-13.

<sup>109</sup> Noyori, R. ; Kitamura, M.; Ohkuma, T. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2004**, *101*, 5356-5362.

Schéma 143 : Mécanisme de la réduction asymétrique de **β**-cétoesters

La protonation de l'oxygène permet alors de changer la géométrie du composé **N3** pour passer d'un complexe  $\sigma$  à un complexe  $\pi$  et d'augmenter l'électrophilie du carbone portant le carbonyle, facilitant ainsi le transfert intramoléculaire d'hydruire (Schéma 144). Le ligand  $\beta$ -hydroxyester du produit résultant **N4** est ensuite libéré par des molécules de solvant et le complexe cationique **N5** réagit finalement avec l'hydrogène pour régénérer l'espèce **N2** et compléter ainsi le cycle catalytique.

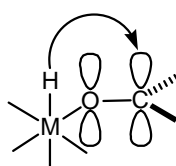
Complexe  $\sigma$  : transfert d'hydruire défavoriséComplexe  $\pi$  : transfert d'hydruire favorisé

Schéma 144 : Transfert d'hydruire du ruthénium vers le carbonyle

Dans l'étape de transfert d'hydruire de **N3** vers **N4**, les énantiosélectivités obtenues sont > 99:1 grâce à la présence du BINAP qui différencie nettement les deux faces d'attaque possibles *Si* et *Re* du substrat en créant des répulsions stériques, notamment entre le groupement R du  $\beta$ -cétoester et un des groupements phényles du BINAP.

De plus, le groupement ester du substrat interagit avec le centre métallique pour stabiliser et organiser l'état de transition, augmentant ainsi la réactivité et la sélectivité de la réaction.

### *b. Synthèse du fragment C16-C21*

La synthèse du fragment C16-C21 commence par l'addition de l'énolate lithié de l'acétoacétate de méthyle commercial sur l'iodure de 2-benzyloxyéthyle, ce dernier étant obtenu par iodation du 2-benzyloxyéthanol. Le  $\beta$ -cétoester **81** est alors obtenu avec un bon rendement de 80% (Schéma 145).

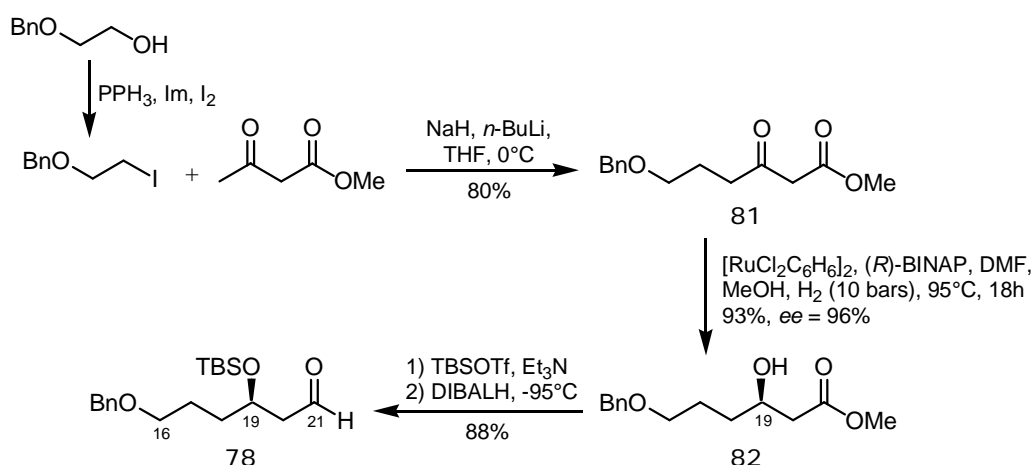


Schéma 145 : Synthèse de l'aldéhyde **78**

Le  $\beta$ -cétoester **81** subit ensuite une hydrogénation énantiosélective en présence d'un catalyseur au ruthénium et de (*R*)-BINAP pour fournir le  $\beta$ -hydroxyester **82** correspondant avec un rendement de 93% et un excellent excès énantiomérique de 96% mesuré par HPLC.

La protection de l'hydroxyle en C19 suivie de la réduction de la fonction ester en aldéhyde par l'hydruire de diisobutylaluminium à -95°C conduit finalement à l'aldéhyde recherché **78** avec un rendement de 88% sur deux étapes.

L'aldéhyde **78** est donc synthétisé en 4 étapes à partir de l'acétoacétate de méthyle avec un rendement global de 66% et un excès énantiomérique de 96% (Schéma 146).

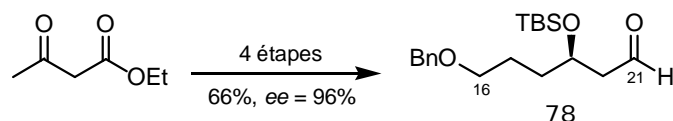
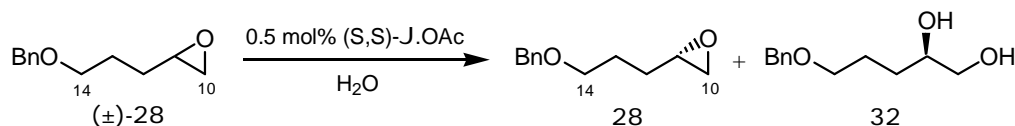


Schéma 146 : Résumé

### c. Autre synthèse du fragment C16-C21

Nous avons développé une autre voie de synthèse du fragment C16-C21 qui pourrait utiliser le diol **32**, obtenu lors de la synthèse de la partie haute du dolabélide, après dédoublement cinétique de Jacobsen de l'époxyde **28** (Schéma 147).

Schéma 147 : Synthèse du diol **32**

Afin de valider notre stratégie, nous avons testé cette voie en série racémique.

Ainsi, l'hydroxyle primaire du diol (±)-**32**, obtenu par dihydroxylation de l'alcène correspondant, est protégé sélectivement en présence de chlorure de *para*-toluènesulfonyle dans la pyridine pour fournir le tosylate (±)-**83** avec 70% de rendement (Schéma 148).

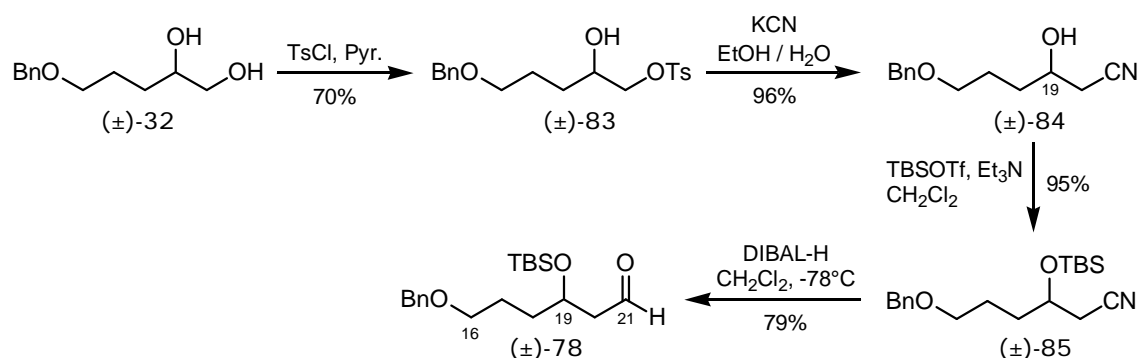


Schéma 148 : Autre synthèse du fragment C16-C21

La réaction du tosylate (±)-**83** avec le cyanure de potassium conduit ensuite à la formation du nitrile correspondant (±)-**84** avec un rendement de 96%. La protection de l'hydroxyle en C19 suivie de la réduction de la fonction ester en aldéhyde permet

finale­ment d'obtenir l'aldéhyde recherché ( $\pm$ )-**78** en quatre étapes depuis le diol ( $\pm$ )-**32** avec un rendement global de 50%.

Même si cette stratégie est moins performante que la précédente, elle permettrait d'utiliser le diol **32** précédemment synthétisé. L'énantiosélectivité peut ainsi être introduite au tout début de la synthèse. Il faut néanmoins trouver un compromis lors du dédoublement cinétique de Jacobsen si l'on veut obtenir à la fois l'époxyde et le diol avec de bons excès énantiomériques.

### II.3. Synthèse du fragment C16-C24

Nous avons choisi d'installer le motif 1,3-di­ol *anti* en C19-C21 ainsi que le groupe méthyle en C22 par une réaction de crotylation entre l'aldéhyde chirale **78** et un crotylmétal.

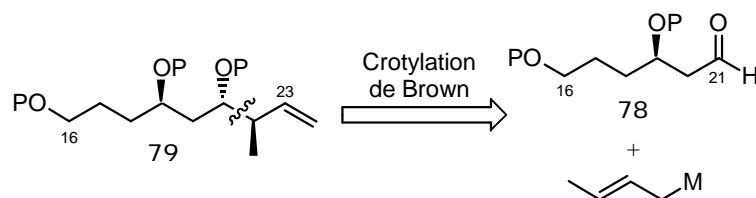


Schéma 149 : Rétrosynthèse du composé **79**

#### a. Réaction de crotylation asymétrique

Les réactions de crotylation asymétriques sur des aldéhydes sont aujourd'hui très employées,<sup>110</sup> notamment dans la synthèse de produits naturels.

Plusieurs types de crotylmétaux ont été particulièrement étudiés :

- les dérivés du bore : les crotylboranes par Brown<sup>111</sup> et les crotylboronates par Roush.<sup>112</sup>
- les crotyltitanates étudiés principalement par Hoppe (réaction dont nous avons déjà parlé) et Hafner.<sup>113</sup>

<sup>110</sup> Denmark, S. E.; Almstead, N. G. In *Modern Carbonyl Chemistry*; Otera, J., Ed.; Wiley-VCH : Weinheim 2000, chapitre 10; Chemler, S. R.; Roush, W. R. In *Modern Carbonyl Chemistry*; Otera, J., Ed.; Wiley-VCH : Weinheim 2000, chapitre 11.

<sup>111</sup> Brown, H. C.; Bhat, K. S.; Randad, R. S. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 1570-1576.

<sup>112</sup> Roush, W. R.; Ando, K.; Powers, D. B.; Palkowitz, A. D.; Halterman, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 6339-6348.

<sup>113</sup> Hafner, A.; Duthaler, R. O.; Marti, R.; Rihs, G.; Rothe-Streit, P.; Schwarzenbach, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 2321-2336.



- les crotylstannanes développés entre autres par Keck.<sup>26</sup>
- les crotylsilanes étudiés par Panek<sup>114</sup> et par Leighton.<sup>14,115</sup>

L'addition ou non d'un acide de Lewis fait évoluer la réaction de crotylation selon deux types de mécanisme (Schéma 150).

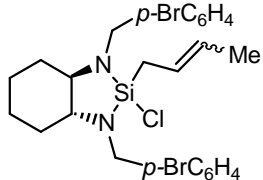
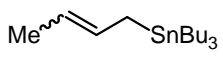
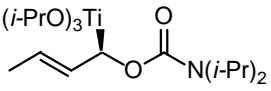
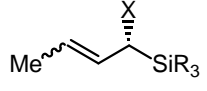
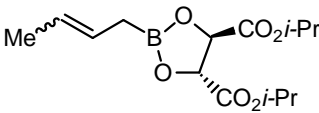
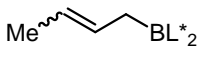
mécanisme de type I	mécanisme de type II
 <p>Crotylsilanes de Leighton</p> <p>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C</p>	 <p>Crotylstannanes de Keck</p> <p>BF<sub>3</sub>.O<sub>2</sub>Et, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78°C</p>
 <p>Crotyltitanates de Hoppe</p> <p>pentane, -78°C</p>	 <p>Crotylsilanes de Panek</p> <p>X = H, OR, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me</p> <p>BF<sub>3</sub>.O<sub>2</sub>Et, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78°C</p>
 <p>Crotylboronates de Roush</p> <p>toluène, -78°C</p>	
 <p>Crotylboranes de Brown</p> <p>Et<sub>2</sub>O, -78°C</p>	

Schéma 150 : Différents types de crotylmétaux utilisés

En l'absence d'acide Lewis, la diastéréosélectivité est contrôlée par le passage par un état de transition cyclique à six centres de type Zimmerman-Traxler. On observe ce mécanisme de type I pour les réactions de crotylation effectuées à partir de crotylboranes ou boronates, de crotyltitanates ou des crotylsilanes développés par Leighton. La diastéréosélectivité de la réaction dépend alors de la géométrie *Z* ou *E* du crotylmétal (Schéma 151).

<sup>114</sup> Masse, C. E.; Panek, J. S. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 1293-1316; Hu, T.; Takenaka, N.; Panek, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 12806-12815.

<sup>115</sup> Burns, N. Z.; Hackman, B. M.; Ng, P. Y.; Powelson, I.A.; Leighton, J. L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2006**, 45, 3811-3813.

Le groupement R de l'aldéhyde peut occuper deux types de position dans l'état de transition. Quand il est axial (états de transition **B** ou **D**), il induit toujours des interactions 1,3-diaxiales avec les ligands L du métal, et ce quelque soit la géométrie de la double liaison.

Quand R est en position équatoriale et le crotylmétal de géométrie *E*, l'état de transition **A** est sans interactions stériques défavorables ; il est donc très favorisé par rapport à l'état de transition **B**. Un crotylmétal de géométrie *E* conduira donc exclusivement à un alcool homoallylique 2,3-*anti*.

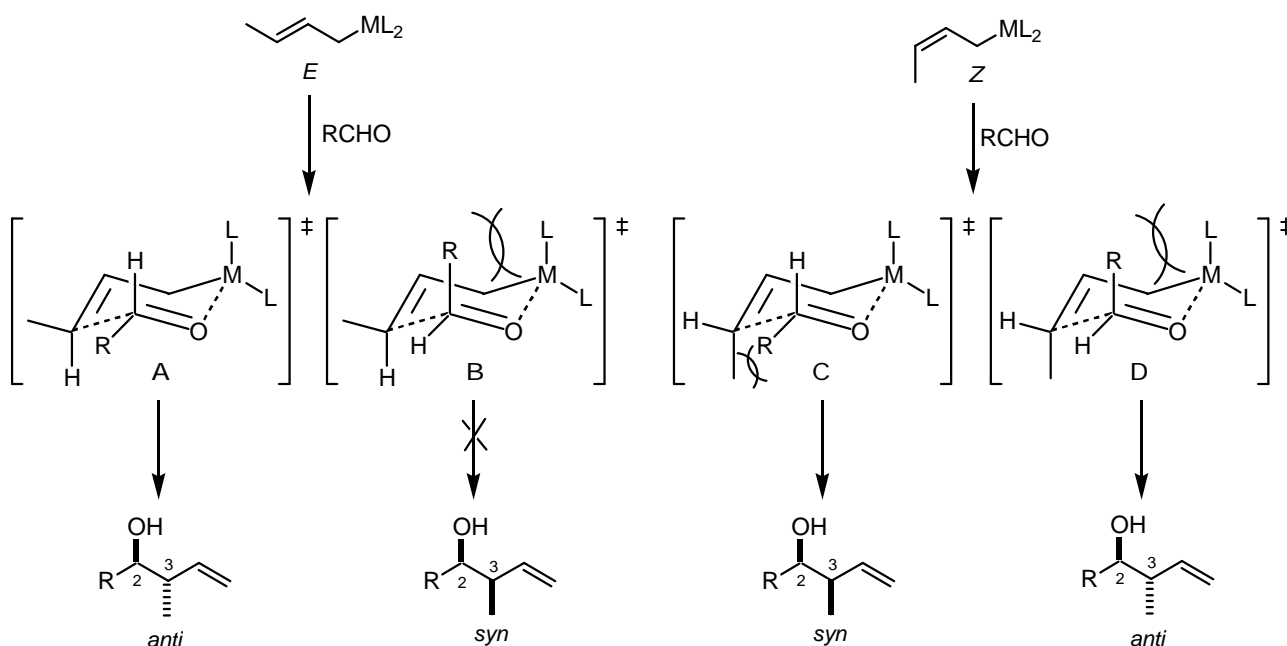


Schéma 151 : Mécanisme de type I

Par contre, lorsque R est en position équatoriale et le crotylmétal de géométrie *Z*, l'état de transition **C** présente une interaction gauche entre R et le groupe méthyle du crotylmétal ; néanmoins, cette interaction est un peu moins déstabilisante que l'interaction 1,3-diaxiale entre R et les ligands L du métal existant dans l'état de transition **D**. Un crotylmétal de géométrie *Z* conduira donc à un mélange d'alcools homoallyliques *syn* et *anti*, le *syn* étant majoritaire.

En présence d'un acide de Lewis, tel que  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  ou  $\text{TiCl}_4$ , l'état de transition est de type ouvert avec la liaison carbone-métal située en *anti* par rapport à la liaison carbonyle et perpendiculaire au plan de la double liaison de l'allylmétal. Ce mécanisme de type II est

principalement observé avec les crotylstannanes ou les crotylsilanes développés par Panek (Schéma 152).

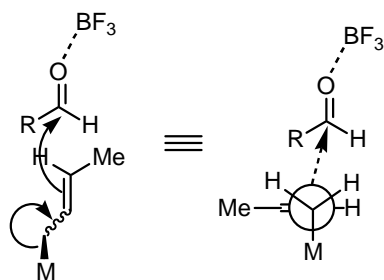


Schéma 152 : Mécanisme de type II

Pour notre synthèse, nous avons privilégié les crotylations de type I faisant appel à la chimie du bore. En effet, ces dérivés sont aisément accessibles, peu coûteux et peu toxiques. Ils permettent en outre d'obtenir de très bons excès énantiomériques.

Pour obtenir un alcool homoallylique optiquement actif, il faut introduire une énantiodifférentiation des faces *Re* et *Si* de l'aldéhyde. Cela peut être réalisé en utilisant un aldéhyde optiquement actif, un crotylmétal optiquement actif ou encore un auxiliaire chiral. Cette dernière situation a été étudiée avec la réaction de Hoppe, et nous ne discuterons pas du premier cas qui concerne surtout les aldéhydes possédant un centre stéréomère en  $\alpha$  du carbonyle, ce qui n'est pas le cas du fragment C16-C21 qui nous intéresse.

Un grand nombre de réactifs crotylborés chiraux a été développé depuis la fin des années 80. Brown et Roush ont notamment mis au point des crotylations asymétriques *via* des crotylboranes et des crotylboronates chiraux.

#### ► Crotylboranes de Brown

Brown et ses collaborateurs ont développé des crotylboranes optiquement actifs portant une copule chirale de type diisopinocamphéyle sur l'atome de bore.<sup>116</sup> Les copules utilisées proviennent de l'hydroboration de dérivés terpéniques commerciaux. Les plus couramment employés sont le (+)- $\alpha$ -pinène, le (+)-limonène, le (-)- $\beta$ -pinène et le (+)-3-carène (Schéma 153).

<sup>116</sup> Bhat, K. S.; Brown, H. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 293-294; Brown, H. C.; Bhat, K. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5919-5923.

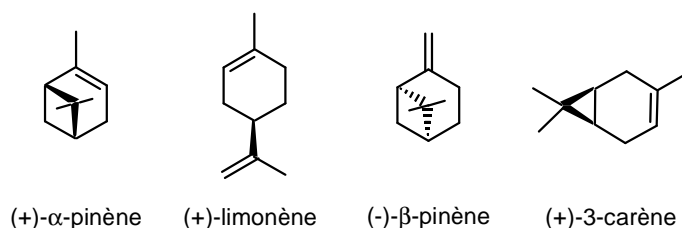


Schéma 153 : Copules chirales utilisées par Brown

Les crotylboranes sont configurationnellement instables ; ils sont donc préparés *in situ* en trois étapes à partir du (*Z*) ou (*E*)-but-2-ène et obtenus avec des puretés optiques excellentes (diastéréosélectivité > 99:1, énantiosélectivité > 98:2). Les deux énantiomères des dérivés terpéniques utilisés étant généralement disponibles, les deux énantiomères des alcools homoallyliques sont alors aisément accessibles.

Le transfert de chiralité à l'alcool homoallylique est expliqué par l'attaque préférentielle d'une des deux faces de l'aldéhyde par le crotylborane. Dans le Schéma 154, l'attaque préférentielle de la face *Si* de l'aldéhyde par le crotylborane conduit à l'état de transition **A**. L'état de transition **B**, qui donnerait l'autre énantiomère, est défavorisé par une interaction stérique déstabilisante entre l' $\alpha$ -méthylène et un des ligands chiraux du bore.

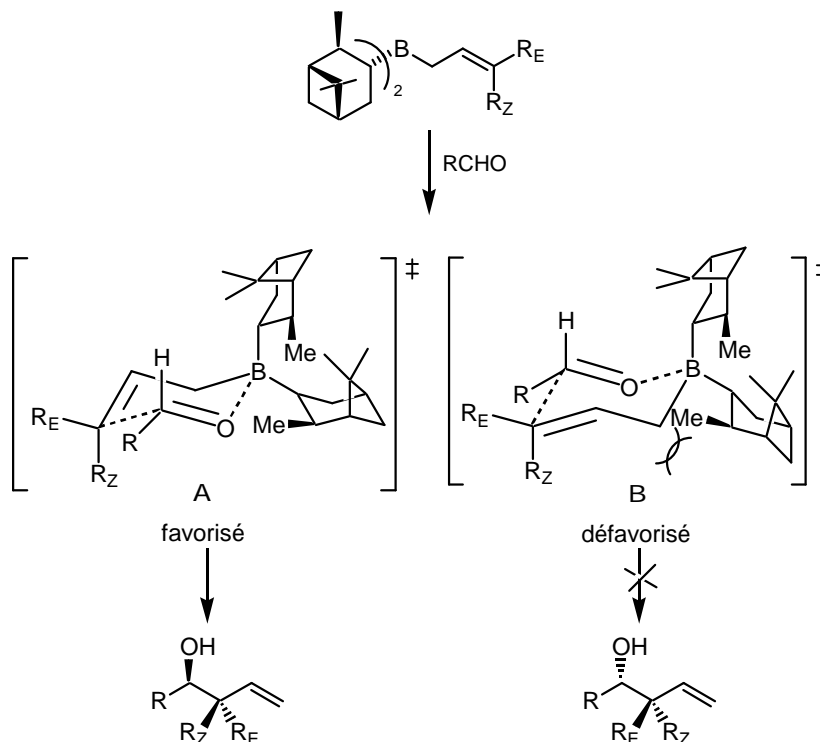


Schéma 154 : Etats de transition avec le (-)-crotyldiisopinocampheylborane

La réaction est réalisée à  $-78^{\circ}\text{C}$ , Brown *et al* ayant montré qu'il n'y avait aucune variation notable de l'excès énantiomérique à plus basse température.

► Crotylboronates de Roush

Une alternative intéressante aux crotylboranes est l'utilisation des crotylboronates mis au point par Roush *et al*<sup>117</sup> et utilisant l'acide tartrique comme source d'asymétrie. Ils ont notamment obtenu de bonnes sélectivités grâce aux boronates dérivant du tartrate de diisopropyle. Ces composés sont préparés en quatre étapes à partir du (Z) ou (E)-but-2-ène et obtenus avec des puretés optiques excellentes (diastéréosélectivité  $> 99:1$ , énantiosélectivité  $> 98:2$ ). Ils sont plus stables que les boranes de Brown et donnent dans la plupart des cas des diastéréosélectivités équivalentes. Par contre, les énantiosélectivités obtenues sont parfois plus faibles, notamment avec des aldéhydes achiraux ou  $\alpha,\beta$ -insaturés ( $55\% < ee < 88\%$ ).

Dans le Schéma 155, l'attaque préférentielle de la face *Si* de l'aldéhyde par le crotylboronate conduit à l'état de transition **A**.

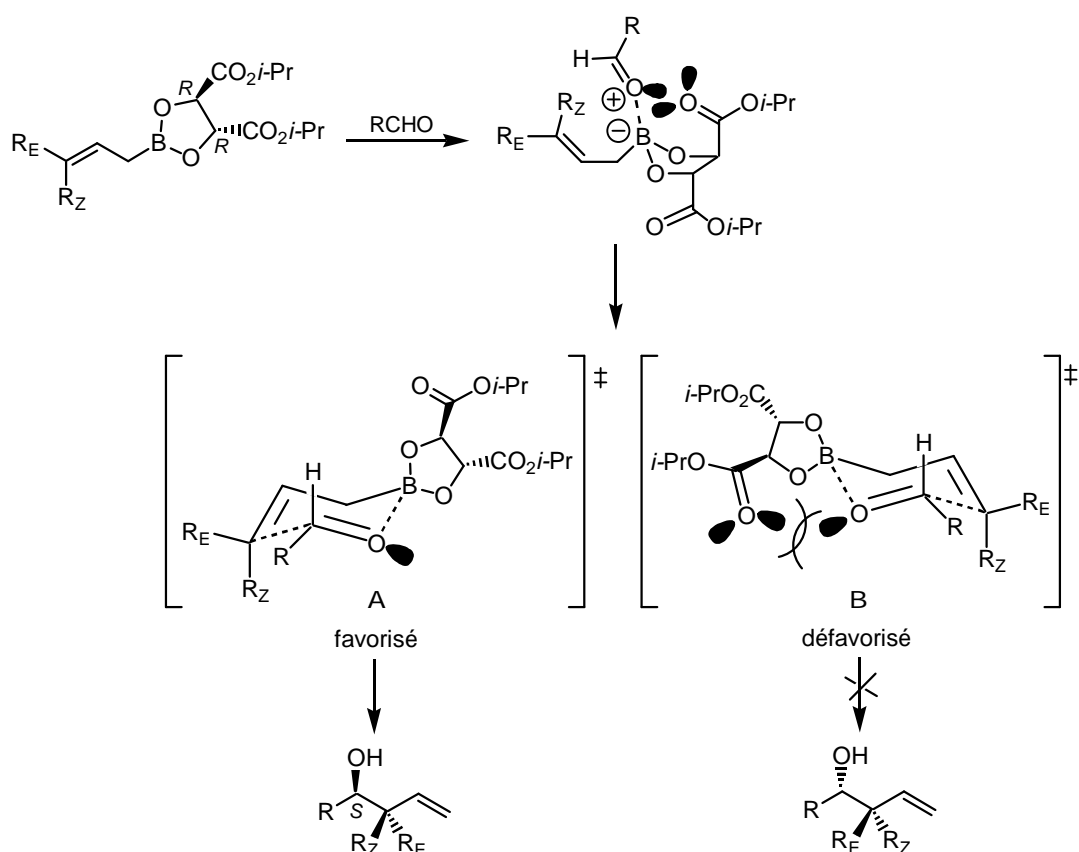


Schéma 155 : Etats de transition avec le tartrate (R,R)-crotylboronate

<sup>117</sup> Roush, W. R.; Halterman, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 294-296.

L'état de transition **B**, qui donnerait l'autre énantiomère, est défavorisé par une interaction électronique déstabilisante entre la paire libre de l'oxygène de l'aldéhyde et celle du groupement carbonyle de l'un des esters du crotylboronate.

Le dérivé tartrate de configuration (*R,R*) conduit donc à l'alcool homoallylique de configuration *S*.

### *b. Application à la synthèse du fragment C16-C24*

Dans la synthèse du fragment C16-C24, nous avons choisi de réaliser la crotylation *via* un borane, car il demeure plus facile à synthétiser qu'un boronate. De plus, les boranes sont plus réactifs vis-à-vis des électrophiles carbonylés que les boronates ; les réactions se déroulent donc à basse température, ce qui permet d'améliorer notablement les excès énantiomériques. En outre, dans les boranes, le bore est directement lié au "pool" chiral contrairement aux boronates dans lesquels les oxygènes éloignent le bore des centres stéréogènes. Cet effet de proximité permet d'améliorer encore l'énantiosélectivité de la réaction (*ee* > 80%).

Le crotylborane **86**, conduisant à l'alcool homoallylique 2,3-*anti* de configuration *R* recherché, est ainsi préparé *in situ* à partir du (*E*)-but-2-ène, en utilisant une modification de la procédure de Schlosser (Schéma 156).<sup>118</sup> La métallation du butène avec un mélange de *n*-butyllithium et de *tert*-butylate de potassium dans le THF à -45°C conduit au crotylpotassium *E* correspondant.

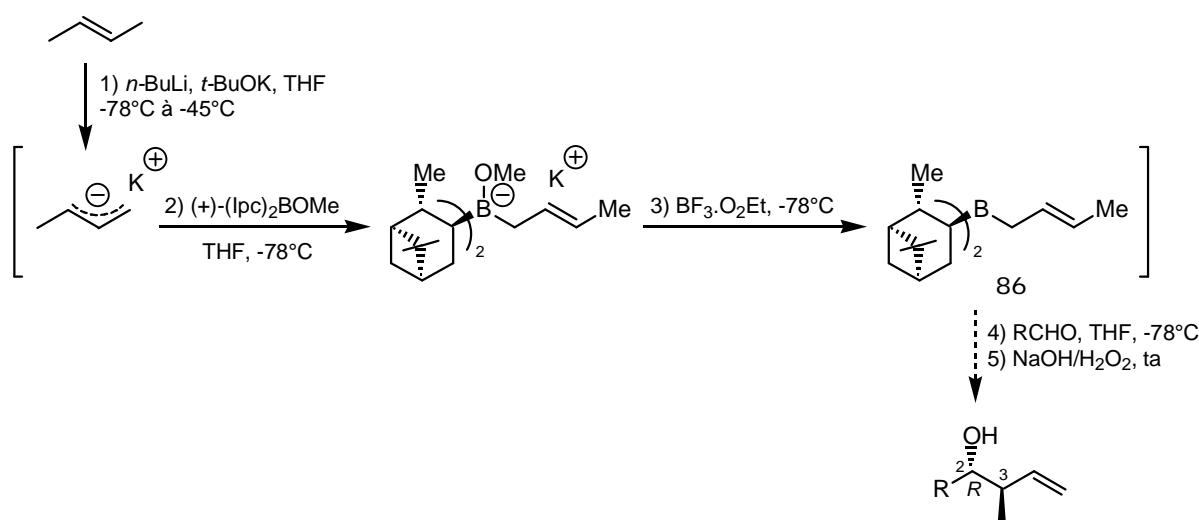


Schéma 156 : Synthèse du (+)-(E)-crotyldiisopinocamphéylborane **86**

<sup>118</sup> Fujita, K.; Schlosser, M. *Helv. Chim. Acta* **1982**, 65, 1258-1263.

Ce crotylpotassium est traité avec le (+)- $\beta$ -méthoxydiisopinocamphéylborane à  $-78^{\circ}\text{C}$  pour fournir le complexe crotylborate correspondant. Ce dernier est ensuite traité par de l'éthérate de trifluorure de bore et le crotyldialkylborane **86** obtenu est directement mis en réaction avec l'aldéhyde à  $-78^{\circ}\text{C}$ .

Nous avons donc fait réagir le dérivé **86** avec l'aldéhyde optiquement actif **78**, précédemment synthétisé (Schéma 157).

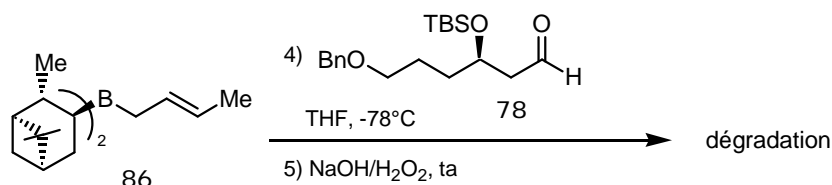


Schéma 157 : Essais de crotylation avec l'aldéhyde **78**

De nombreux essais ont été menés en changeant les conditions opératoires des différentes étapes de la réaction (température, temps de réaction), mais nous n'avons jamais obtenu le produit désiré, uniquement des produits de dégradation.

Une réaction témoin sur le benzaldéhyde n'a pas non plus donné de résultats concluants ; il semble donc que nous n'arrivions pas à former le crotyldialkylborane **86** *in situ*. Cela pourrait provenir de la qualité des réactifs de départ, notamment le (+)- $\beta$ -méthoxydiisopinocamphéylborane qui se dégrade rapidement, mais il semble plus probable que nous ayons des problèmes de formation des dérivés intermédiaires crotylpotassium et/ou crotylborate. Ces deux étapes sont en effet très sensibles aux variations de température : lorsque l'on remonte en température de  $-78^{\circ}\text{C}$  à  $-45^{\circ}\text{C}$  dans la première étape, nous observons souvent la disparition de la couleur jaune témoin de la métallation du butène avec le mélange de *n*-butyllithium et de *tert*-butylate de potassium ; mais en restant à  $-78^{\circ}\text{C}$ , cette métallation s'opère très difficilement et ne conduit pas non plus au complexe intermédiaire désiré.

Après avoir fait de nombreuses tentatives pour essayer de former le crotyldialkylborane **86**, nous avons donc décidé de changer de stratégie en élaborant une nouvelle voie de synthèse du fragment C16-C30.

### III. Troisième synthèse du fragment C16-C24

#### III.1. Rétrosynthèse du fragment C16-C30

Dans la troisième rétrosynthèse du fragment C16-C30 que nous avons élaborée, nous avons choisi d'installer la double liaison trisubstituée C24-C25 par une réaction de métathèse croisée entre l'alcool allylique **89** et l'oléfine **90** (Schéma 158).

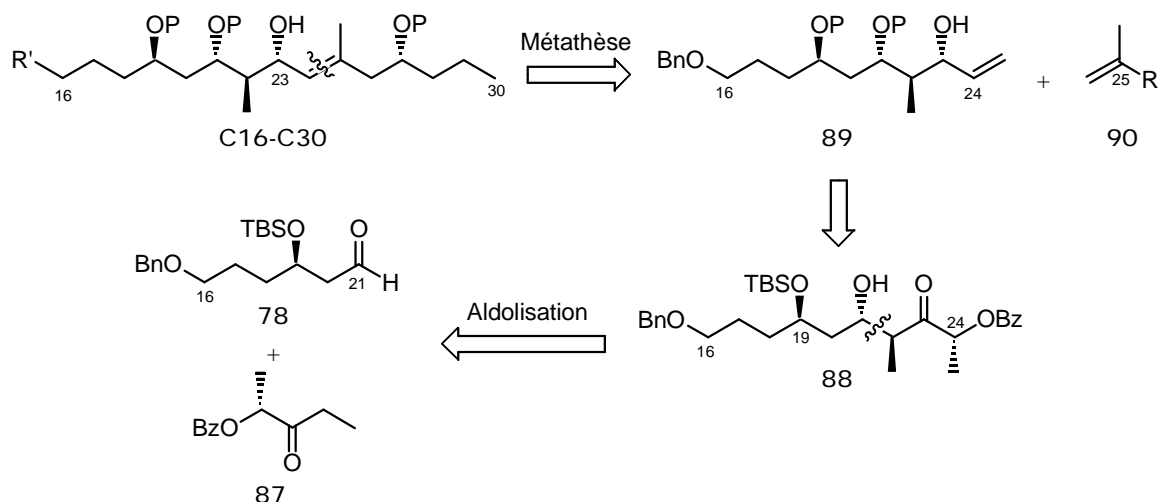


Schéma 158 : Troisième rétrosynthèse du fragment C16-C30

La mise en place des centres C21 et C22 de configuration relative *anti* pourrait être réalisée par une réaction d'aldolisation diastérosélective entre l'aldéhyde **78** et un énolate de configuration *E* dérivant d'une éthylcétone chirale comme le composé **87**. Cette réaction conduirait alors à la formation de l'aldol **88** préfigurant le fragment C16-C24.

#### III.2. Couplage entre l'aldéhyde **78** et l'éthylcétone **87**

La synthèse du fragment C16-C24 débute par la construction des centres C21 et C22 de configuration relative *anti* (Schéma 159).

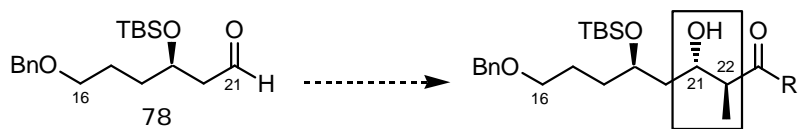


Schéma 159 : Construction des centres stéréogènes



## a. Réactions d'aldolisation utilisant des auxiliaires chiraux

Beaucoup de produits naturels ayant une activité biologique intéressante possèdent des motifs 3-hydroxy-2-méthylcarbonyles *syn* et *anti*. Des méthodes synthétiques efficaces ont été développées pour installer ces motifs, notamment des réactions d'aldolisation utilisant des auxiliaires chiraux temporairement liés à un énolate Z ou E.<sup>119</sup>

Des énolates de configuration Z ont par exemple été générés à partir d' $\alpha$ -silyloxyéthylcétones chirales par Masamune<sup>120</sup> ou Heathcock,<sup>121</sup> à partir de bornanesultames par Oppolzer,<sup>122</sup> à partir d'oxazolidinones par Evans,<sup>43</sup> ou encore à partir de thiazolidinethiones par Crimmins<sup>123</sup> (Schéma 160). En favorisant l'attaque d'une des faces de l'aldéhyde, ces énolates permettent d'obtenir des motifs 3-hydroxy-2-méthylcarbonyles *syn* avec une diastéréosélectivité excellente. L'induction asymétrique peut être inversée en changeant de copule chirale.

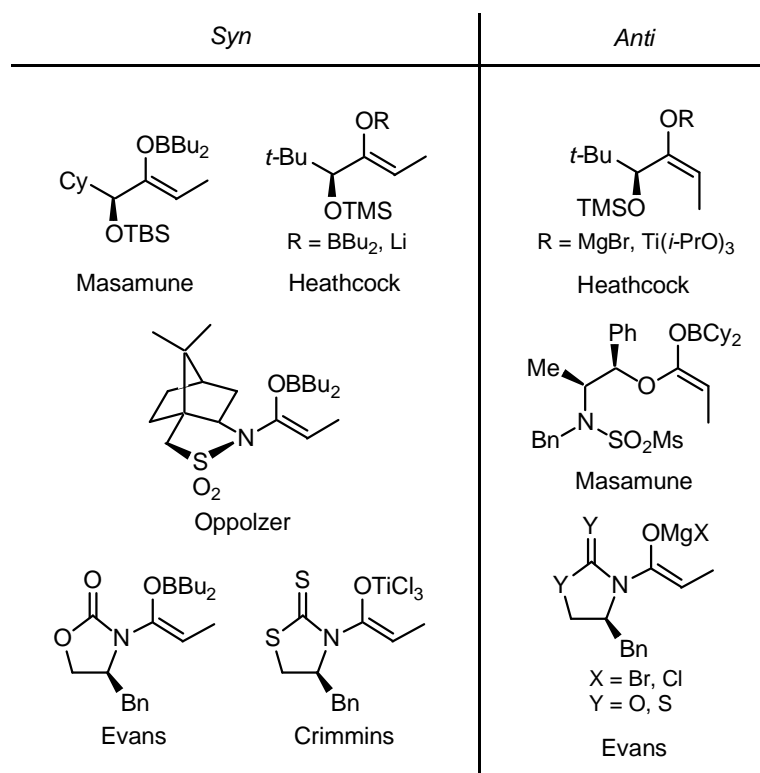


Schéma 160 : Exemples d'énolates possédant des auxiliaires chiraux

<sup>119</sup> Pour une étude sur les réactions d'aldolisation, voir : *Modern Aldol Reactions*; Mahrwald, R., Ed.; Wiley-VCH : Weinheim 2004.

<sup>120</sup> Masamune, S.; Choy, W.; Kerdesky, F. A. J.; Imperiali, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1566-1568.

<sup>121</sup> Van Draanen, N. A.; Arseniyadis, S.; Crimmins, M. T.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2499-2506.

<sup>122</sup> Oppolzer, W.; Blagg, J.; Rodriguez, I.; Walther, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2767-2772.

<sup>123</sup> Crimmins, M. T.; Chaudhary, K. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 775-777.

Dans tous les cas, l'auxiliaire chiral peut ensuite être clivé pour conduire à une large variété de dérivés énantiomériquement purs.

De manière analogue, d'autres méthodes ont été développées pour obtenir des énolates possédant une copule chirale permettant d'accéder aux motifs 3-hydroxy-2-méthylcarbonyles *anti*. On peut citer par exemple les  $\alpha$ -silyloxyéthylcétones chirales d'Heathcock,<sup>121</sup> les esters carboxyliques dérivés de la (+) ou (-)-noréphédrine introduits par Masamune,<sup>124</sup> ou encore les oxazolidinones et thiazolidinethiones utilisées par Evans dans des réactions d'aldolisation catalysées par du bromure ou du chlorure de magnésium (Schéma 160).<sup>125</sup>

Paterson et ses collaborateurs ont étudié une alternative basée sur des énolates de bore générés à partir d'éthylcétones chirales dérivant de l'acide lactique.<sup>126</sup> Ces adduits peuvent ensuite subir des aménagements fonctionnels qui nous ont paru intéressants pour la suite de notre synthèse. Nous avons donc choisi d'utiliser cette réaction pour obtenir un précurseur du fragment C16-C24.

### *b. Aldolisation diastéréosélective développée par Paterson*

A la fin des années 80, Paterson et ses collaborateurs ont développé l'utilisation de  $\beta$ -alkoxycétones chirales comme **91** pour synthétiser des motifs polypropionates (Schéma 161).<sup>127</sup> Par un choix approprié de l'énolate, ils ont pu obtenir trois des quatre aldols diastéréomères possibles *syn* et *anti* avec une très bonne diastéréosélectivité (*dr* > 95:5).

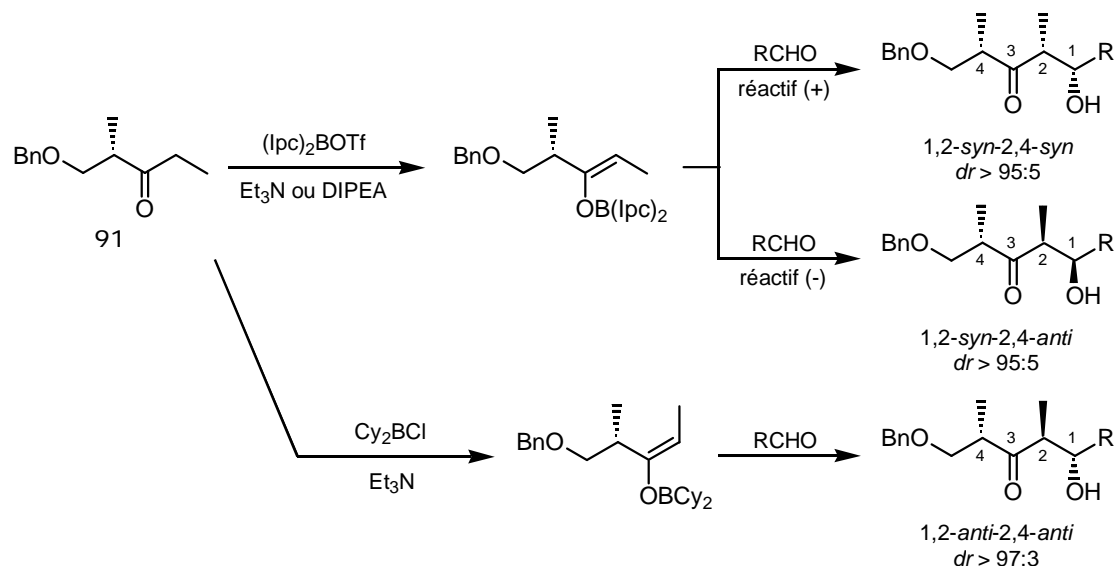
---

<sup>124</sup> Abiko, A.; Liu, J.-F.; Masamune, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2586-2587 et références citées.

<sup>125</sup> Evans, D. A.; Downey, C. W.; Shaw, J. T.; Tedrow, J. S. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1127-1130; Evans, D. A.; Tedrow, J. S.; Shaw, J. T.; Downey, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 392-393.

<sup>126</sup> Paterson, I.; Wallace, D. J.; Cowden, C. J. *Synthesis* **1998**, 639-652.

<sup>127</sup> Référence 82; Paterson, I.; Perkins, M. V. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 801-804.

Schéma 161 : Utilisation de *b*-alkoxycétone chirales

Ils ont ensuite étendu ce travail aux éthylcétone dérivant de l'acide lactique (Schéma 162).<sup>128</sup> Ainsi, les énoates de dicyclohexylbore de configuration *Z* et *E* obtenus à partir de la cétone chiral **92** s'additionnent sélectivement sur des aldéhydes pour conduire aux aldols *syn* et *anti* correspondants.

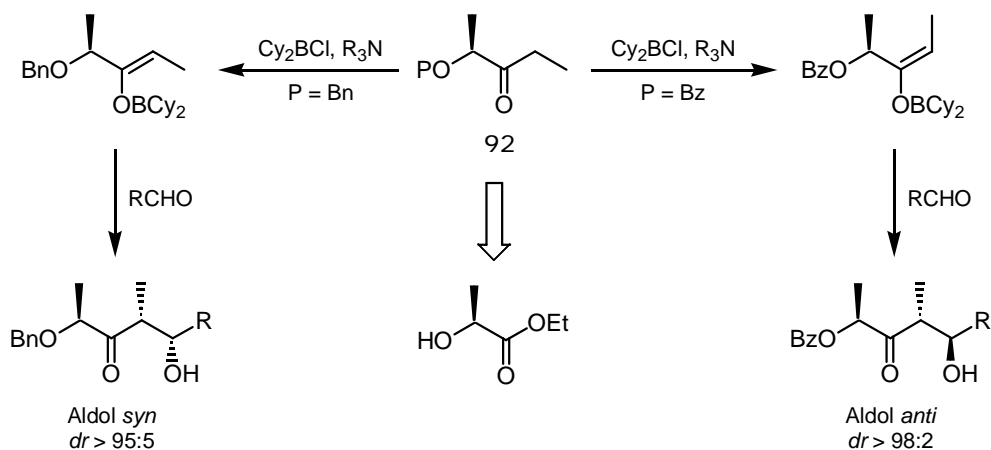


Schéma 162 : Utilisation d'éthylcétone dérivant de l'acide lactique

Les diastéréosélectivités obtenues sont excellentes, notamment dans le cas de l'aldolisation *anti* ( $dr > 98:2$ ). La stéréochimie de l'aldol obtenu dépend alors du groupement protecteur de l'hydroxyle sur l'éthylcétone **92**.

<sup>128</sup> Paterson, I.; Wallace, D. J.; Velázquez, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 9083-9086.

En effet, les auteurs ont observé qu'en traitant le composé **92** avec un mélange  $\text{Cy}_2\text{BCl}/\text{Et}_3\text{N}$  en présence d'un groupement benzoate sur l'alcool, il se formait l'énolate de configuration *E* conduisant à l'aldol de configuration *anti*. Cette sélectivité est en accord avec les résultats obtenus précédemment par leur groupe pour l'énolisation d'éthylcétones avec le chlorure de dicyclohexylbore.<sup>127</sup>

Par contre, le composé **92** possédant un groupement benzyle sur l'alcool conduit dans ces mêmes conditions à la formation exclusive de l'aldol de configuration *syn*. Les auteurs pensent que dans ce cas une complexation du bore par l'oxygène adjacent et une déprotonation en *trans* par l'amidure fournissent l'énolate de configuration *Z*. Des résultats similaires sont obtenus en utilisant un mélange  $\text{Bu}_2\text{BOTf}/\text{R}_3\text{N}$ .<sup>129</sup>

Le mécanisme de la réaction avec l'énolate *E* possédant un groupement benzoate sur l'alcool en  $\alpha$  passe par un état de transition à six centres (Schéma 163).

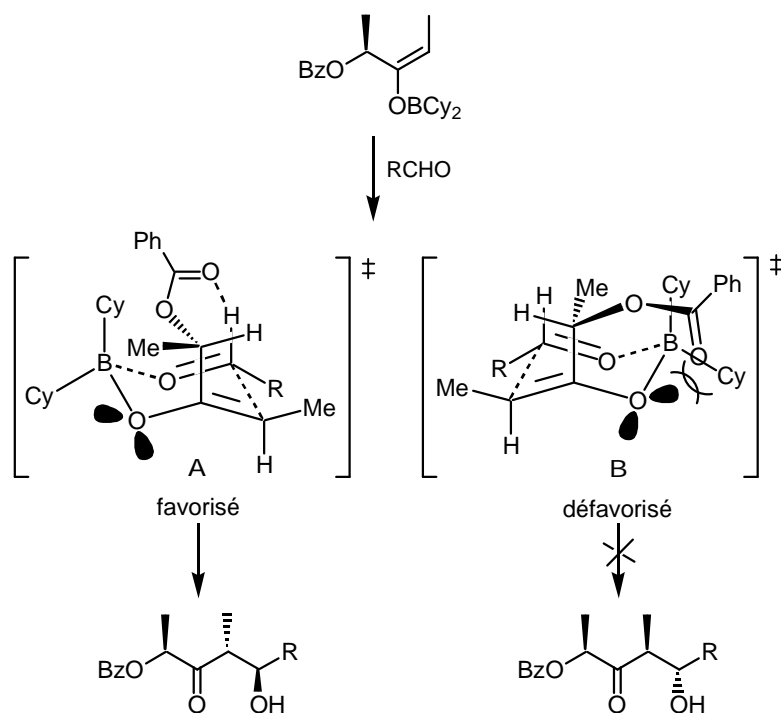


Schéma 163 : Etats de transition pour l'obtention de l'aldol *anti*

La sélectivité de l'addition sur l'aldéhyde peut s'expliquer par les contributions stériques et électroniques relatives des substituants en  $\alpha$  de l'énolate (H, Me, OBz). En effet,

<sup>129</sup> Pour une discussion sur la formation sélective d'énolates de bore, voir : Goodman, J. M.; Paterson, I. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 7223-7226.

l'état de transition **A** est favorisé par la position éclipsée du proton qui minimise ainsi la gêne allylique 1,3. De plus, une liaison hydrogène entre le proton de l'aldéhyde et l'oxygène du benzoate dirigé vers l'intérieur stabilise cet état de transition. D'un autre côté, l'état de transition **B**, dans lequel le groupement benzoate est dirigé vers l'extérieur, est défavorisé par une répulsion déstabilisante des paires libres entre les oxygènes de l'énolate et du benzoate.

L'aldol *anti* obtenu peut ensuite être transformé en différents intermédiaires synthétiques énantiomériquement purs (Schéma 164).<sup>130</sup> Ainsi, l'addition d'hydrure métallique sur l'aldol protégé fournit un triol monoprotégé ; celui-ci peut conduire après coupure oxydante à un  $\alpha$ -méthyl- $\beta$ -silyloxy aldéhyde. Une alternative à cette séquence est la réduction du groupement benzoate par le diiodure de samarium pour donner l'éthylcétone correspondante.

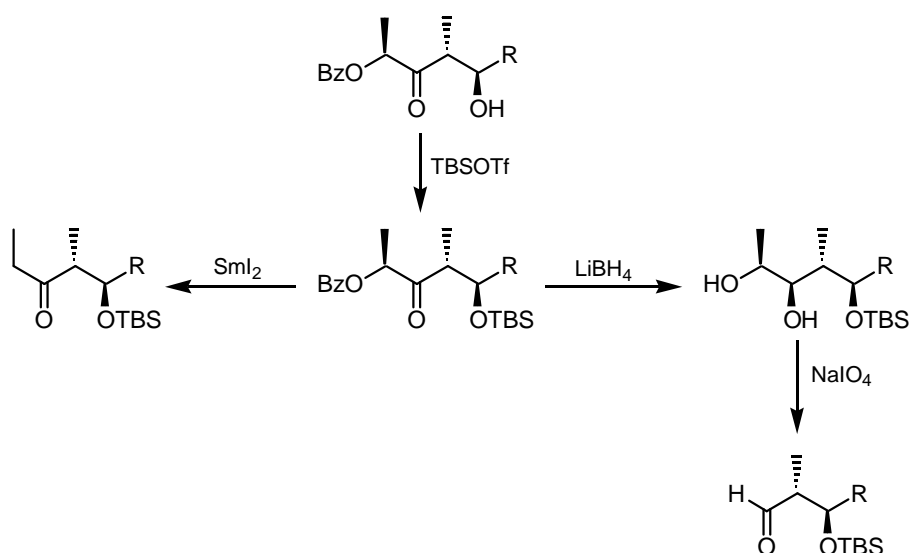


Schéma 164 : Aménagements fonctionnels sur l'aldol *anti*

Cette méthodologie développée par Paterson *et al* a été utilisée dans de nombreuses synthèses totales de produits naturels comme le discodermolide,<sup>131</sup> la (+)-sambutoxine,<sup>132</sup> la zincophorine<sup>133</sup> ou encore l'apratoxine A.<sup>134</sup>

<sup>130</sup> Paterson, I.; Wallace, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 9087-9090.

<sup>131</sup> Paterson, I.; Florence, G. J.; Gerlach, K. G.; Scott, J. P.; Sereignig, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 9535-9544.

<sup>132</sup> Williams, D. R.; Turske, R. A. *Org. Lett.* **2000**, 2, 3217-3220.

<sup>133</sup> Defosseux, M.; Blanchard, N.; Meyer, C.; Cossy, J. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 4626-4647.

<sup>134</sup> Doi, T.; Numajiri, Y.; Munakata, A.; Takahashi, T. *Org. Lett.* **2006**, 8, 531-534.

### c. Application à la synthèse d'un précurseur du fragment C16-C24

Nous avons donc appliqué cette méthodologie à nos substrats afin d'installer les centres stéréogènes présents dans le fragment C16-C24 avec la bonne stéréochimie.

L'éthylcétone **87** est synthétisée en trois étapes<sup>126</sup> avec un rendement global de 65% à partir du (*R*)-(+)-lactate d'isobutyle commercial (Schéma 165).

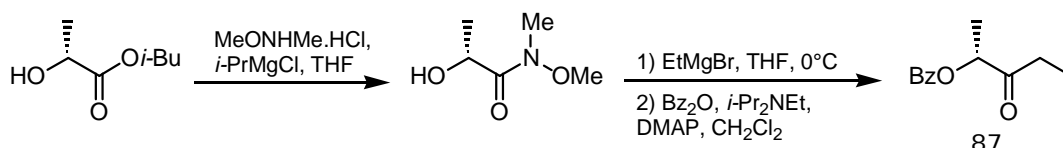


Schéma 165 : Synthèse de l'éthylcétone **87**

L'énolate de bore de configuration *E* est ensuite obtenu par traitement de l'éthylcétone **87** avec le chlorure de dicyclohexylbore en présence de *N,N*-diméthyléthylamine à 0°C (Schéma 166). La condensation à -78°C de cet énolate sur l'aldéhyde **78** suivie d'un traitement en milieu oxydant conduit à la  $\beta$ -hydroxycétone **88** avec un rendement optimisé de 82% et une excellente diastéréosélectivité (*dr* > 98:2).

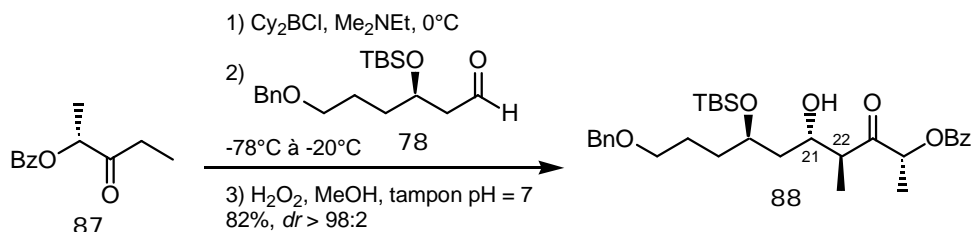


Schéma 166 : Aldolisation de Paterson sur l'aldéhyde **78**

Le rendement de l'aldolisation a pu être augmenté de manière significative en utilisant du chlorure de dicyclohexylbore synthétisé au laboratoire peu de temps avant l'expérience. En effet, les essais menés avec plusieurs solutions commerciales de chlorure de dicyclohexylbore dans l'hexane n'ont pas donné de résultats intéressants ou reproductibles.

Par analogie avec les spectres obtenus par Paterson<sup>126</sup> et Williams,<sup>132</sup> la mise en place des centres C21 et C22 de configuration relative *anti* a été confirmée en RMN <sup>1</sup>H par

la présence d'une grande constante de couplage vicinal  $J_{1,2} = 7,2$  Hz (contre 3-5 Hz pour l'isomère *syn*) entre les hydrogènes des carbones C21 et C22.

### III.3. Synthèse du fragment C16-C24

Afin d'obtenir le fragment C16-C24 **89** correctement fonctionnalisé en vue du couplage par métathèse, il reste à réduire énantiosélectivement le groupement carbonyle en C23 et à éliminer le groupement benzoate pour installer la double liaison terminale en C24 (Schéma 167).

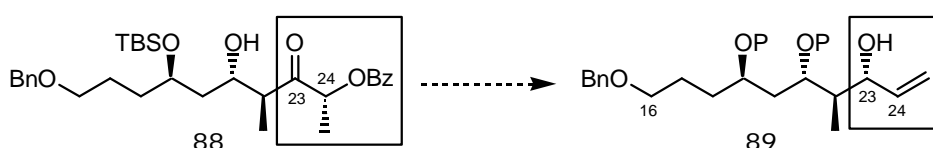


Schéma 167 : Fonctionnalisation du composé **88**

Nous avons tout d'abord protégé l'hydroxyle en C21 sous forme d'éther silylé en présence de triflate de *tert*-butyldiméthylsilyle et de 2,6-lutidine. Le composé **93** a été obtenu avec un rendement de 93% (Schéma 168).

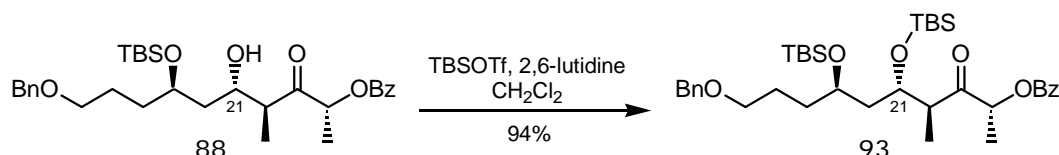


Schéma 168 : Silylation du composé **88**

#### a. Réduction du groupement carbonyle par $\text{LiBH}_4$

Sur des substrats analogues au composé **93**, Paterson a observé que la réduction du groupement carbonyle en présence de borohydrure de lithium s'effectuait avec une très bonne diastéréosélectivité *anti* ( $dr > 95:5$ ) par rapport au groupement méthyle en C22. Cette sélectivité pourrait résulter d'un contrôle de type Felkin-Anh de la part du méthyle en C22 associé à l'encombrement stérique provoqué par l'éther silylé TBS sur l'hydroxyle en C21.<sup>135</sup>

<sup>135</sup> Référence 126; voir aussi : Bloch, R.; Gilbert, L.; Girard, C. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 1021-1024.

Dans un premier temps, nous avons donc mis le composé **93** en présence de borohydrure de lithium dans le THF. La réduction du carbonyle en C23 s'accompagne de la déprotection de l'hydroxyle en C24 et conduit au composé **94** avec un rendement de 74% et une très bonne diastéréosélectivité > 98:2 (Schéma 169).

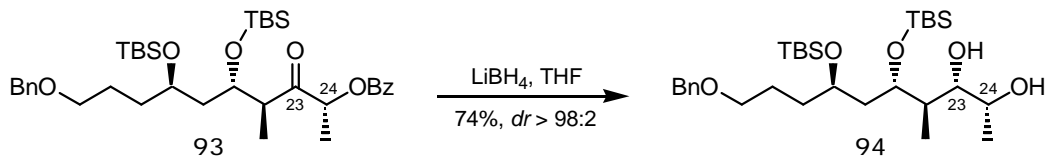


Schéma 169 : Réduction de la cétone avec  $\text{LiBH}_4$

Afin d'installer la double liaison terminale, nous avons voulu éliminer sélectivement l'hydroxyle en C24 sur le composé **94**. Mais la réaction de déshydratation menée en présence d'oxychlorure de phosphore et de pyridine n'a conduit qu'à la dégradation du produit de départ (Schéma 170).

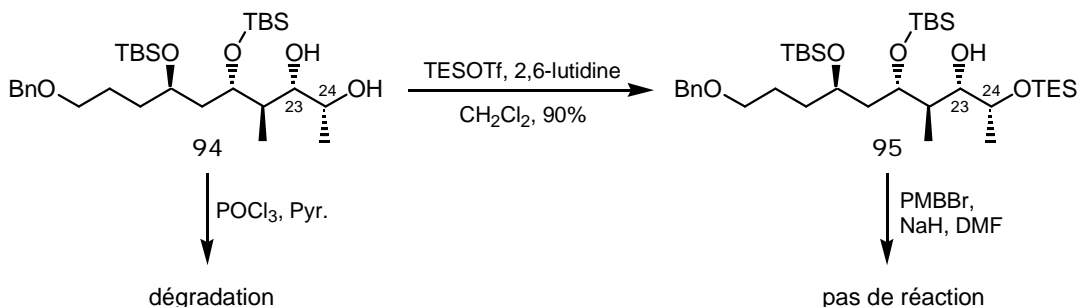


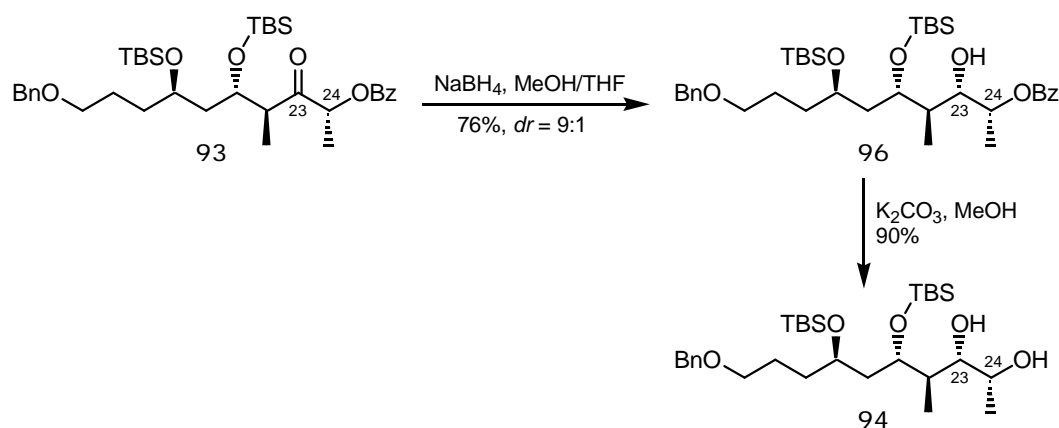
Schéma 170 : Essais de fonctionnalisation du composé **94**

Nous avons alors tenté de différencier les deux groupements hydroxyles en protégeant sélectivement l'alcool le moins encombré par un groupement TES. Le composé **95** obtenu a ensuite été traité par de l'hydruide de sodium en présence de bromure de *para*-méthoxybenzyle dans le DMF mais nous n'avons pas réussi à protéger l'alcool en C23, certainement trop encombré (Schéma 170).

### *b. Réduction du groupement carbonyle par $\text{NaBH}_4$*

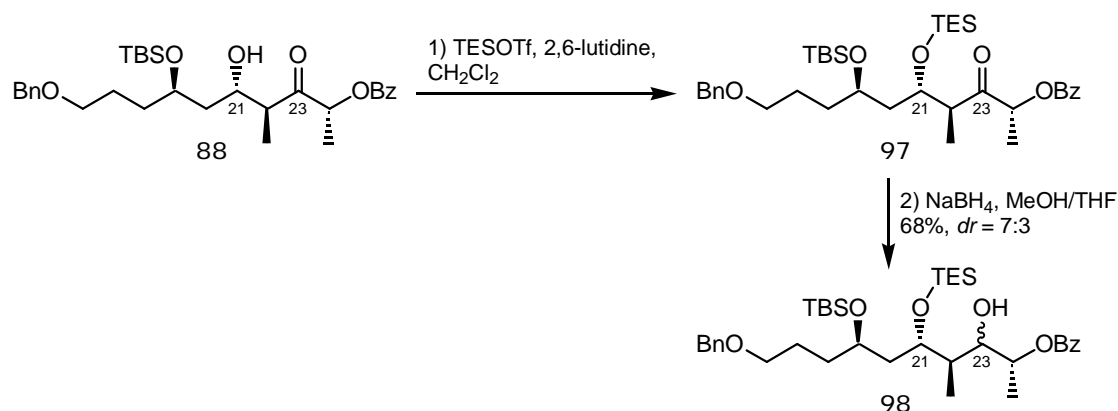
Dans un deuxième temps, nous sommes revenus sur l'étape de réduction du carbonyle en C23 et nous avons tenté une réduction du composé **93** en présence cette fois-ci de borohydrure de sodium, afin de préserver le groupement benzoate sur l'alcool en C24 (Schéma 171).



Schéma 171 : Réduction de la cétone avec  $\text{NaBH}_4$ 

Nous obtenons alors un mélange 9:1 des deux épimères en C23 de l'alcool **96**, avec un rendement de 76%. Pour confirmer la stéréochimie de l'isomère majoritaire, ce dernier a été traité par du carbonate de potassium dans le méthanol afin de déprotéger le groupement benzoate. Le diol est obtenu avec un rendement de 90% et possède les mêmes données spectroscopiques que le composé **94**. Ainsi, la réduction du carbonyle avec  $\text{NaBH}_4$  conduit très majoritairement à l'alcool recherché ayant une configuration *anti* par rapport au groupement méthyle en C22.

En parallèle, cette réduction a été tentée sur le dérivé **97** possédant un groupement TES sur l'hydroxyle en C21, le but étant de réduire l'encombrement stérique autour de l'alcool en C23 pour faciliter sa protection. L'aldol **88** a donc été traité par du triflate de triéthylsilyle en présence de 2,6-lutidine et la cétone a ensuite été réduite par le borohydrure de sodium (Schéma 172).

Schéma 172 : Synthèse du composé **97**

Nous obtenons alors un mélange 7:3 des deux épimères en C23 de l'alcool **98**, avec un rendement de 68% sur deux étapes. Il semble donc que la présence du groupement TBS sur l'alcool en C21 soit nécessaire pour avoir une bonne sélectivité lors de l'étape de réduction avec NaBH<sub>4</sub>.

Des essais de protection de l'alcool en C23 sur le composé **96** sont en cours au laboratoire.

### c. Installation de la double liaison en C24

Dans un troisième temps, nous avons voulu tester une autre voie de synthèse ne commençant plus par la réduction du carbonyle en C23 mais par la déprotection du benzoate en C24 et l'installation de la double liaison terminale.

Le composé **93** a donc été traité par du carbonate de potassium dans le méthanol pour conduire à l'alcool **99** avec un rendement non optimisé de 61% (Schéma 173). Il semble qu'au cours de la réaction, il y ait formation de produits minoritaires d'épimérisation au niveau du centre en C24.

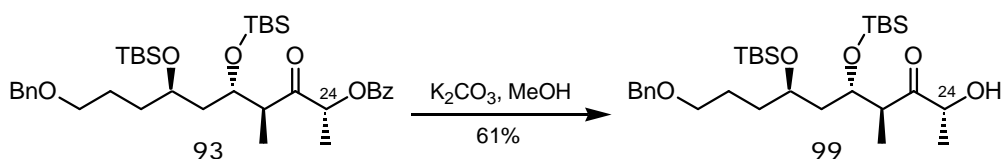


Schéma 173 : Déprotection du benzoate en C24

Les premiers essais d'élimination de l'alcool en C24 pour former la double liaison terminale en présence d'oxychlorure de phosphore et de pyridine n'ont pas donnés de résultats concluants.

Une alternative utilisant le réactif de Burgess<sup>136</sup> est en cours d'optimisation au laboratoire. L'utilisation de cet ester sulfamique permet en effet de déshydrater des alcools secondaires ou tertiaires pour fournir l'alcène correspondant dans des conditions douces (milieu neutre, basse température) (Schéma 174).

<sup>136</sup> Burgess, E. M.; Penton, H. R., Jr.; Taylor, E. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 5224-5226; Burgess, E. M.; Penton, H. R., Jr.; Taylor, E. A. *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 26-31.

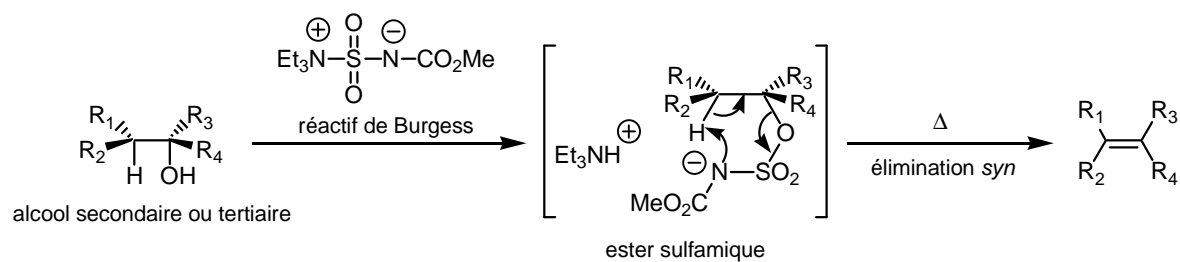


Schéma 174 : Mode d'action du réactif de Burgess

Les premiers essais menés sur l'alcool **99** ont conduit à la formation de l'ester sulfamique intermédiaire, mais nous n'avons pas observé d'élimination consécutive.

## IV. Conclusion et perspectives

En conclusion, nous avons synthétisé un précurseur du fragment C16-C24 du dolabélide C en six étapes à partir de l'acétoacétate de méthyle avec un rendement global de 51%. L'étape clé est une aldolisation diastéréosélective de Paterson pour former la liaison C21-C22 et installer les centres stéréogènes en C21 et C22 (Schéma 175).

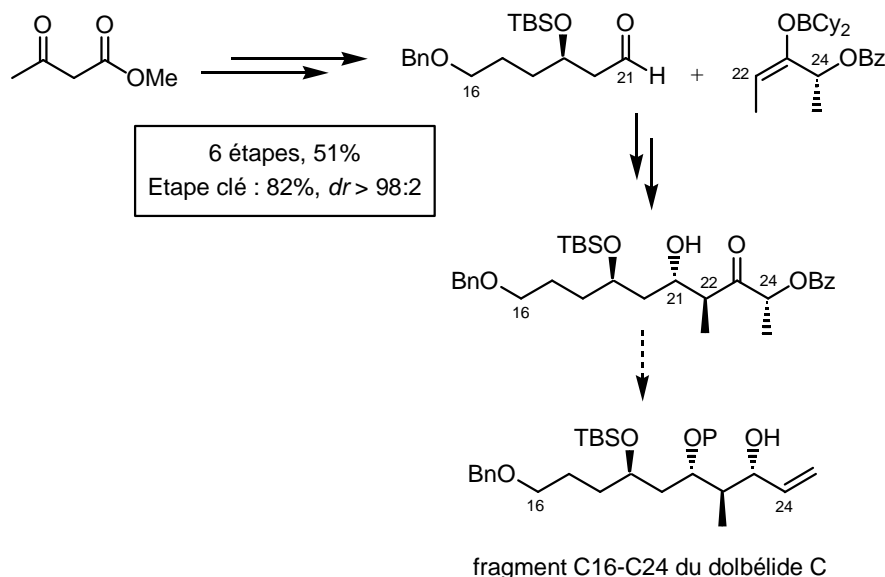
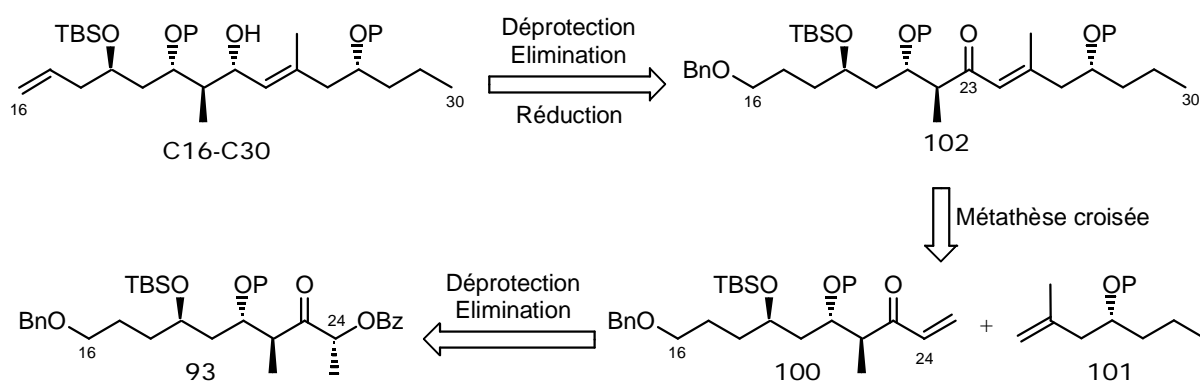


Schéma 175 : Résumé

Afin d'obtenir le fragment C16-C24 correctement fonctionnalisé en vue du couplage par métathèse, il reste encore à réduire diastéréosélectivement le groupement carbonyle en C23 et à éliminer le groupement benzoate pour installer la double liaison terminale en C24.

La dernière voie de synthèse envisagée semble prometteuse. En effet, le fragment C16-C30 pourrait être obtenu à partir du composé **102**, après déprotection de l'éther benzylique en C16, élimination de l'alcool primaire pour former la double liaison terminale et réduction diastéréosélective de la cétone en C23 (Schéma 176).



*Schéma 176 : Rétrosynthèse envisagée*

Le composé **102** proviendrait du couplage par métathèse croisée entre l'oléfine **101** et le fragment C16-C24 **100**. Ce dernier serait obtenu après déprotection du benzoate et élimination de l'alcool secondaire sur le composé **93**.



## Chapitre IV

# Déprotection sélective d'éthers benzyliques avec le nickel de Raney

---

Ce chapitre a fait l'objet d'une publication : « *Selective hydrogenolysis of benzyl ethers in the presence of benzylidene acetals with Raney nickel* », Vincent, A.; Prunet, J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 4075-4077.



Pour la synthèse de produits naturels complexes comme les macrolides, la distinction entre les sites réactifs d'une même classe de groupements protecteurs de type benzyliques est souvent nécessaire.

Ainsi, pour terminer la synthèse du fragment C1-C15 du dolabélide C, il a fallu introduire un motif iodure vinylique en C14-C15 et nous avons eu besoin de déprotéger sélectivement le groupement benzyle en C14 en présence du groupement *para*-méthoxybenzyle en C3 et du benzyldène acétal (Schéma 177).

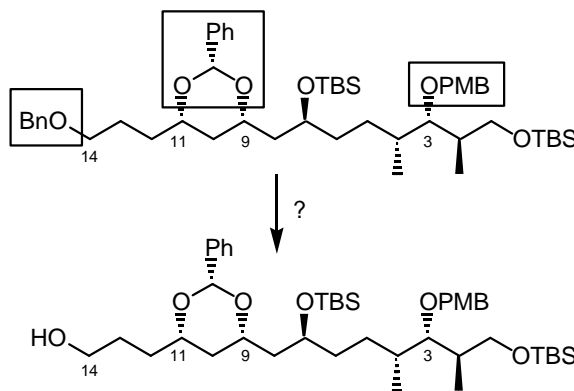


Schéma 177 : Déprotection sélective du groupement benzyle en C14

Il est connu que les groupements benzyles sont hydrogénés sélectivement par le nickel de Raney en présence d'un groupement *para*-méthoxybenzyle. Par contre il y a très peu d'exemples dans la littérature concernant leur déprotection sélective en présence de benzyldène acétals.

Après un bref rappel bibliographique sur la déprotection des benzyldène acétals, des groupements benzyles et *para*-méthoxybenzyles, nous étudierons dans une deuxième partie l'hydrogénation sélective des groupements benzyles avec le nickel de Raney en présence d'autres groupements sensibles à l'hydrogénation.



# I. Déprotection des groupements protecteurs de type benzylique - Bibliographie

## I.1. Déprotection des benzylidène acétals

Les benzylidène acétals sont fréquemment utilisés comme groupements protecteurs de 1,2 et 1,3-diols, notamment dans la chimie des sucres. Dans le cas d'un 1,2,3-triol, le 1,3-acétal est le produit préféré thermodynamiquement,<sup>138</sup> contrairement à une protection par un acétonide qui conduit généralement au dérivé 1,2.

Ces groupements protecteurs sont stables vis-à-vis des alcoolates, des amidures (comme LDA), des acides faibles ou encore des donneurs d'hydrure en absence d'acide de Lewis. Par contre, ils peuvent réagir à 0°C avec les bases fortes comme les alkyllithiums.

Parmi les différentes méthodes de déprotection des benzylidène acétals, les plus utilisées sont l'hydrolyse en milieu acide et surtout l'hydrogénation catalytique, qui a l'avantage d'être réalisée dans des conditions neutres.

### ► Déprotection par hydrolyse en milieu acide

L'hydrolyse en milieu acide peut être réalisée en présence d'acide chlorhydrique 10%,<sup>139</sup> d'acide acétique aqueux à 60°C (Schéma 178),<sup>140</sup> ou encore d'acide *para*-toluènesulfonique dans le méthanol.<sup>141</sup>

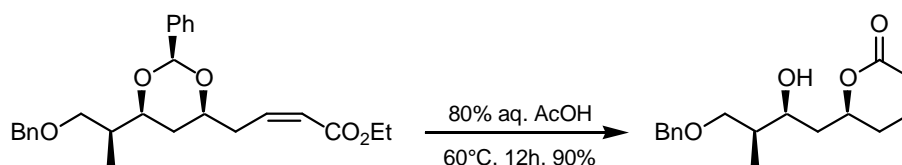


Schéma 178 : Déprotection par hydrolyse en milieu acide

Cette méthode est sélective vis-à-vis de la déprotection de groupements benzyles primaires ou secondaires, mais les conditions requises peuvent être assez dures et ne sont pas toujours compatibles avec des substrats sensibles. Dans ce cas, une alternative est la

<sup>138</sup> Yang, G.; Franck, R. W.; Byun, H.-S.; Bittman, R.; Samadder, P.; Arthur, G. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 2149-2151.

<sup>139</sup> Ireland, R. E.; Wardle, R. B. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1780-1789.

<sup>140</sup> Hayakawa, H.; Miyashita, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 707-711.

<sup>141</sup> Perron-Sierra, F. M.; Burbridge, M.; Péan, C.; Tucker, G. C.; Casara, P. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4163-4166.

transacétalisation avec l'éthanedithiol en présence d'un acide de Lewis doux comme le triflate de zinc (II). Le Schéma 179 illustre cette méthode utilisée dans la synthèse de l'acide zaragozique par Nicolaou *et al* afin de préserver l'acétonide d'un substrat hautement fonctionnalisé.<sup>142</sup>

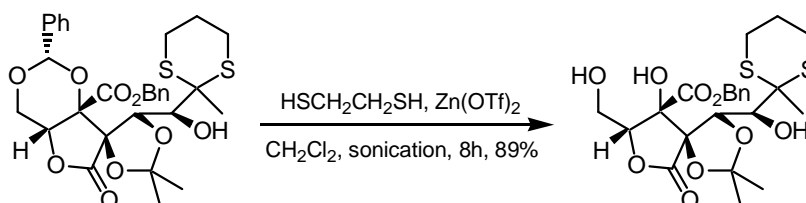


Schéma 179 : Déprotection par transacétalisation

#### ► Déprotection par hydrogénation catalytique

L'hydrogénation catalytique permet quant à elle de transformer les benzylidène acétals en diol correspondant en présence de catalyseurs au palladium ou au platine. Cette réaction est particulièrement utile sur petite échelle et sur des substrats sensibles, comme le montre l'exemple de la synthèse de l'oléandolide par Evans *et al* (Schéma 180).<sup>143</sup>

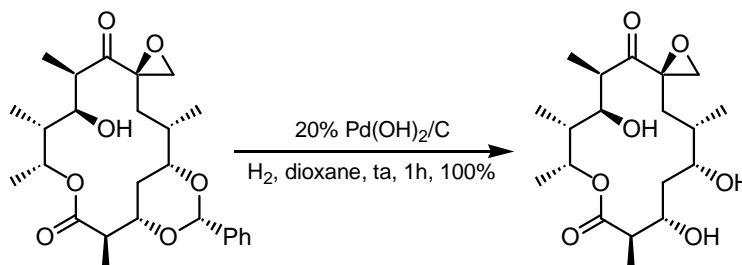


Schéma 180 : Déprotection par hydrogénation catalytique

#### ► Clivage sélectif d'une des deux liaisons C-O

En présence d'un acide de Lewis, une des deux liaisons C-O du benzylidène acétal peut être sélectivement clivée pour donner un alcool et un éther benzylique. La régiosélectivité dépend alors de la nature de l'agent de clivage utilisé (en général un hydrure

<sup>142</sup> Nicolaou, K. C.; Yue, E. W.; LaGreca, S.; Nadin, A.; Yang, Z.; Leresche, J. F.; Tsuru, T.; Naniwa, Y.; DeRiccardis, F. *Chem. Eur. J.* **1995**, *1*, 467-494.

<sup>143</sup> Evans, D. A.; Kim, A. S.; Metternich, R.; Novack, V. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5921-5942.

métallique en présence d'un acide de Lewis) et de facteurs stériques et électroniques propres au substrat.<sup>144</sup>

Le Schéma 181 illustre par exemple la réduction régiosélective en présence de DIBAL-H d'un benzyldène acétal substitué par une sulfone en  $\beta$ .<sup>30</sup>

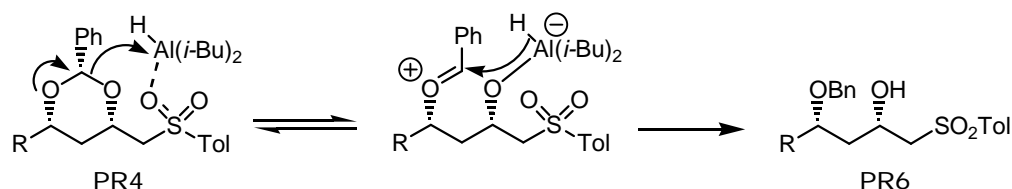


Schéma 181 : Réduction régiosélective du composé **PR4** par le DIBAL-H

La régiosélectivité de cette réduction provient de la complexation probable, avant le transfert d'hydrure, de l'atome d'aluminium sur l'un des oxygènes de la sulfone.

## I.2. Déprotection des éthers benzyliques

Comme les éthers méthyliques, les éthers benzyliques sont robustes. Ils sont stables vis-à-vis d'une grande variété de conditions acides et basiques et ne sont pas attaqués par la plupart des hydrures métalliques ou des agents oxydants faibles comme l'IBX ou le PCC.

En revanche, ils peuvent être déprotégés en présence d'un acide de Lewis (TMSI,  $\text{SnCl}_4$ ,  $\text{FeCl}_3$ ), de métaux dissous ( $\text{Na}/\text{NH}_3$  ou  $\text{Li}/\text{naphtalène}$ ), par oxydation ( $\text{CrO}_3$ ) et par hydrogénation.

### ► Déprotection par hydrogénation catalytique

L'hydrogénolyse catalytique est une méthode douce et efficace pour déprotéger les éthers benzyliques. Le catalyseur de choix est le palladium sur charbon dans le THF, l'éthanol ou l'acétate d'éthyle, ou encore l'hydroxyde de palladium dans le méthanol. Néanmoins, ce clivage réducteur est incompatible avec la présence de benzyldène acétals (Schéma 182)<sup>145</sup> et d'alcènes ou d'alcynes peu encombrés.

<sup>144</sup> Pour une revue sur le clivage sélectif des benzyldène acétals, voir : *Protecting groups* Kocienski, P. J. **2003**, Thieme, 3rd Edition.

<sup>145</sup> Hubbs, J. L.; Heathcock, C. H. *J. Am. Chem.Soc.* **2003**, 125, 12836-12843.

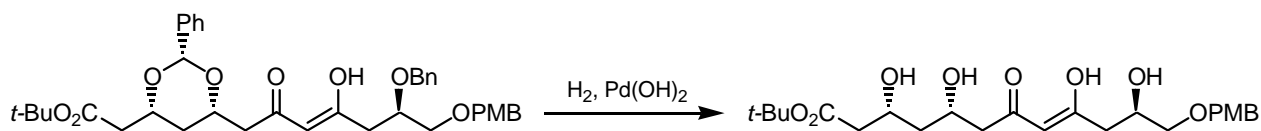


Schéma 182 : Déprotection par hydrogénation catalytique

#### ► Déprotection sélective

Les propriétés électroniques du cycle aromatique introduisent assez de latitude dans la vitesse d'hydrogénation des groupements protecteurs de type éthers benzyliques pour permettre une déprotection sélective et séquentielle. Ainsi, de simples éthers benzyliques sont plus facilement clivés que leurs analogues portant un substituant trifluorométhyle, méthyle, méthoxy et *tert*-butyle en position *para*.

De même, des études menées précédemment par Yonemitsu *et al*<sup>146</sup> ont montré que les groupements *para*-méthoxybenzyles (PMB) peuvent être déprotégés sélectivement par oxydation avec la DDQ (Schéma 183).

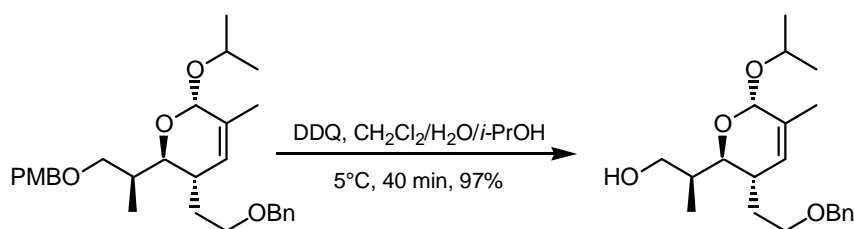


Schéma 183 : Déprotection sélective du groupement PMB avec la DDQ

A l'inverse, la déprotection sélective d'un éther benzylique secondaire en présence d'un éther *para*-méthoxybenzyle primaire peut être obtenue en utilisant le nickel de Raney dans l'éthanol (Schéma 184).<sup>147,148,149</sup>

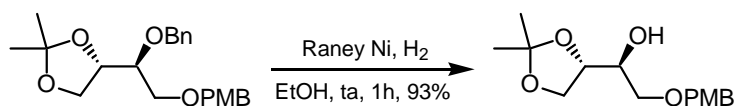


Schéma 184 : Déprotection sélective du groupement benzyle avec le nickel de Raney

<sup>146</sup> Horita, K.; Yoshioka, T.; Tanaka, T.; Oikawa, Y.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron* **1986**, 42, 3021-3028.

<sup>147</sup> Oikawa, Y.; Tanaka, T.; Horita, K.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 5397-5400.

<sup>148</sup> Yoshino, T.; Nagata, Y.; Itoh, E.; Hashimoto, M.; Katoh, T.; Terashima, S. *Tetrahedron* **1997**, 53, 10239-10252.

<sup>149</sup> Paterson, I.; Norcross, R. D.; Ward, R. A.; Romea, P.; Lister, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 11287-11314; Williams, D. R.; Shamim, K. *Org. Lett.* **2005**, 7, 4161-4164.

La réaction peut alors être réalisée en présence d'un alcène trisubstitué sans que celui-ci ne soit réduit, comme le montre cet exemple tiré de la synthèse du discodermolide (Schéma 185) :<sup>150</sup>

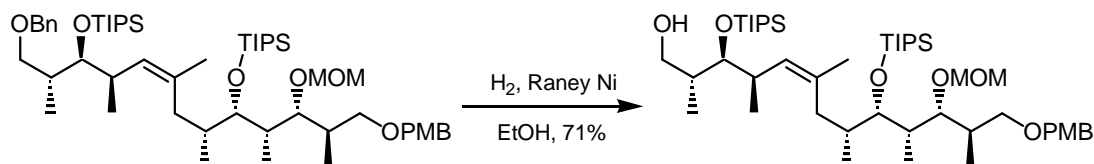


Schéma 185 : Déprotection sélective en présence d'une double liaison trisubstituée

Par contre, lorsque Tatsuta *et al* utilisent cette méthode pour la synthèse de l'herbimycine A, ils observent la déprotection concomitante d'un 1,3-benzylidène acétal 4,5-disubstitué (Schéma 186).<sup>151</sup>

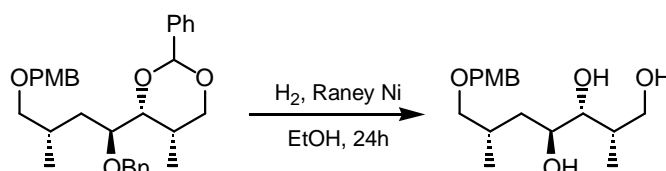


Schéma 186 : Déprotection par le nickel de Raney en présence d'un benzylidène acétal

En effet, il n'existe que quelques cas dans la littérature de déprotection sélective de groupements benzyles en présence de 1,3-benzylidène acétals, et uniquement pour les dérivés carbohydrates.

Trois de ces méthodes impliquent une réduction par transfert d'hydrogène catalysée par le palladium ou l'hydroxyde de palladium sur charbon. Le cyclohexène,<sup>152</sup> le formiate d'ammonium<sup>153</sup> ou l'hydrate d'hydrazine<sup>154</sup> sont alors utilisés comme source d'hydrogène au reflux de l'éthanol ou du méthanol.

<sup>150</sup> Harried, S. S.; Lee, C. P.; Yang, T.; Lee, T. I. H.; Myles, D. C. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 6646-6660.

<sup>151</sup> Nakata, M.; Osumi, T.; Ueno, A.; Kimura, T.; Tamai, T.; Tatsuta, K. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 6015-6018.

<sup>152</sup> Hanessian, S.; Liak, T. J.; Vanasse, B. *Synthesis* **1981**, 396-397.

<sup>153</sup> Bieg, T.; Szeja, W. *Synthesis* **1985**, 76-77.

<sup>154</sup> Bieg, T.; Szeja, W. *Synthesis* **1986**, 317-318.

Enfin, la dernière méthode implique une oxydation de l'éther benzylique avec le peroxodisulfate de tétrabutylammonium dans l'acétonitrile, suivie d'une débenzoylation avec le méthylate de sodium dans le méthanol.<sup>155</sup>

Au cours de notre étude, nous avons réalisé la déprotection sélective d'éthers benzyliques sur divers composés en présence d'autres groupements protecteurs de type benzylique par hydrogénolyse avec le nickel de Raney.

## II. Déprotection sélective d'éthers benzyliques avec le nickel de Raney

### II.1. Présence d'un benzylidène acétal monosubstitué

Nous avons tout d'abord examiné le cas d'un éther benzylique primaire **104** en présence d'un simple 1,3-benzylidène acétal monosubstitué **103** (Schéma 187) :

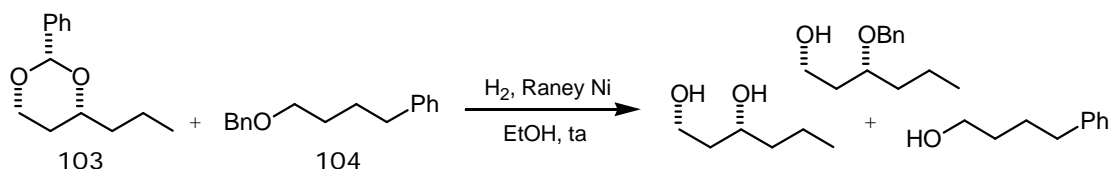


Schéma 187 : Hydrogénation en présence d'un benzylidène acétal monosubstitué

Mais même avec un éther benzylique primaire, la déprotection sélective de ce dernier par le nickel de Raney en présence d'un benzylidène acétal monosubstitué n'est pas possible. Le groupement benzyle du composé **104** ayant été déprotégé, on a de plus obtenu un mélange du diol libre et du diol monoprotégé, montrant que le benzylidène acétal du composé **103** a été partiellement réduit.

<sup>155</sup> Chen, F.-E.; Peng, Z.-Z.; Fu, H.; Meng, G.; Cheng, Y.; Lü, Y.-X. *Synlett* **2000**, 5, 627-628.

## II.2. Présence d'un benzylidène acétal disubstitué

Par contre, cette étude a montré que le nickel de Raney donne d'excellents résultats pour déprotéger sélectivement des groupements benzyles primaires et même secondaires en présence d'un 1,3-benzylidène acétal disubstitué.

Ainsi, l'alcool primaire **106** est obtenu par déprotection sélective du composé **105** avec des rendements allant de 70 à 80% (Schéma 188, entrée 1). De même, l'alcool secondaire **108** est obtenu par déprotection sélective du composé **107** avec des rendements allant de 72 à 85% (Schéma 188, entrée 2).

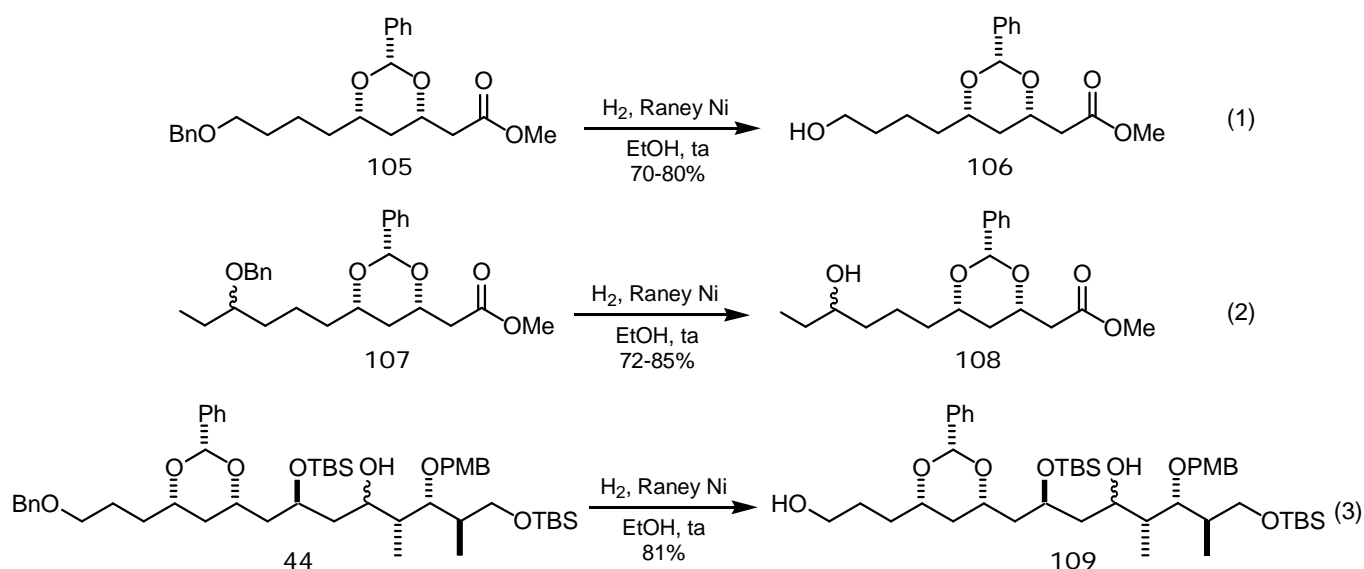


Schéma 188 : Déprotection sélective d'éthers benzyliques avec le nickel de Raney

Comme nous l'attendions, le groupement *para*-méthoxybenzyle est stable dans ces conditions. L'alcool **44** synthétisé précédemment (cf. chapitre II) a été sélectivement débenzylé en présence du benzylidène acétal disubstitué et du groupement *para*-méthoxybenzyle pour conduire au diol **109** avec un rendement de 81% (Schéma 188, entrée 3).

Après avoir optimisé les conditions expérimentales, l'éther benzylique est finalement mis en solution dans l'éthanol absolu à température ambiante sous atmosphère d'hydrogène en présence d'un excès de nickel de Raney. Le suivi de la réaction est ensuite effectué par CCM. Le temps de réaction est très dépendant de la qualité et de la date de fabrication de l'échantillon de nickel de Raney utilisé ; pour avoir des résultats reproductibles, nous avons

toujours utilisé le nickel de Raney commercialisé par Fluka et changé d'échantillon après trois mois d'ouverture. Les produits débenzylés sont alors obtenus avec de bons rendements et une bonne sélectivité ; la réaction est très performante lorsqu'elle est menée sur petite échelle (0.1-0.5 mmol).

### II.3. Application à la synthèse du dolabélide C

L'application de cette méthodologie au fragment C1-C14 **46** du dolabélide C a donné de très bons résultats puisque nous avons réussi à déprotéger sélectivement le groupement benzyle en C14 sans toucher au groupement *para*-méthoxybenzyle en C3 ni au benzylidène acétal, ce qui nous a conduit à l'alcool **47** avec un rendement de 86% (Schéma 189).

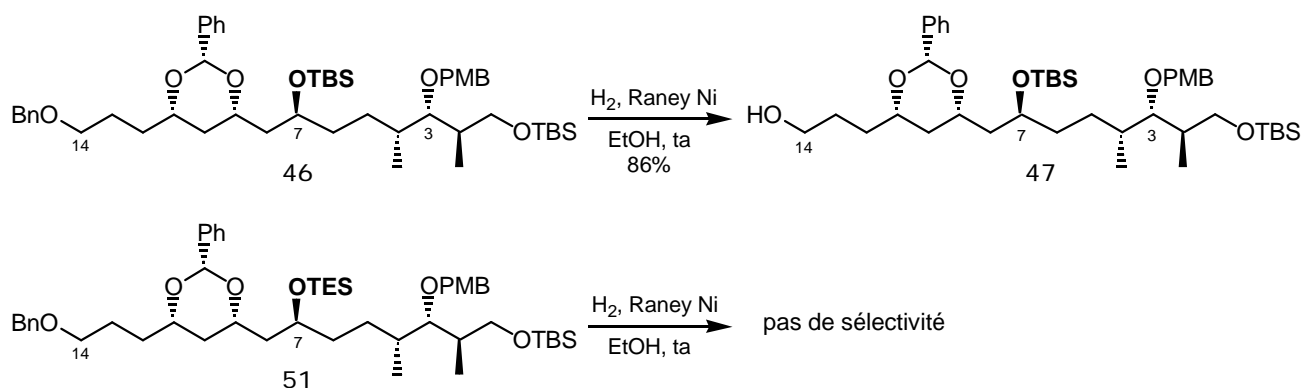


Schéma 189 : Application à la synthèse du dolabélide C

En revanche, lorsque nous avons testé cette méthode sur le dérivé **51** possédant un groupement TES et non plus TBS sur l'hydroxyle en C7, la déprotection du groupement benzyle en C14 n'a pas été sélective. Le benzylidène acétal a été partiellement réduit et nous avons alors obtenu un mélange 6:3:1 de produit débenzylé/substrat de départ/triol.

Il semble que l'encombrement stérique autour du benzylidène acétal joue un rôle important dans la sélectivité de l'hydrogénation par le nickel de Raney. Nous avons alors continué la synthèse de la partie haute du dolabélide C avec le groupement protecteur TBS plus encombrant sur l'hydroxyle en C7.



## II.4. Limites de la méthodologie

### ► Présence d'un 1,2-benzylidène acétal

Avec un 1,2-benzylidène acétal, la déprotection sélective du groupement benzyle n'a pas été obtenue, même avec un benzylidène acétal disubstitué.

Ainsi les composés **110** et **113** hydrogénés en présence de nickel de Raney à température ambiante ont exclusivement conduit aux triols **111** et **114** (Schéma 190, entrées 1 et 3). Ce résultat n'est pas surprenant, car il est connu dans la littérature que les benzylidènes acétals de 1,2-diols sont plus sensibles à l'hydrogénolyse que ceux des 1,3-diols ; ils peuvent même être sélectivement déprotégés en présence de ces derniers.<sup>156</sup>

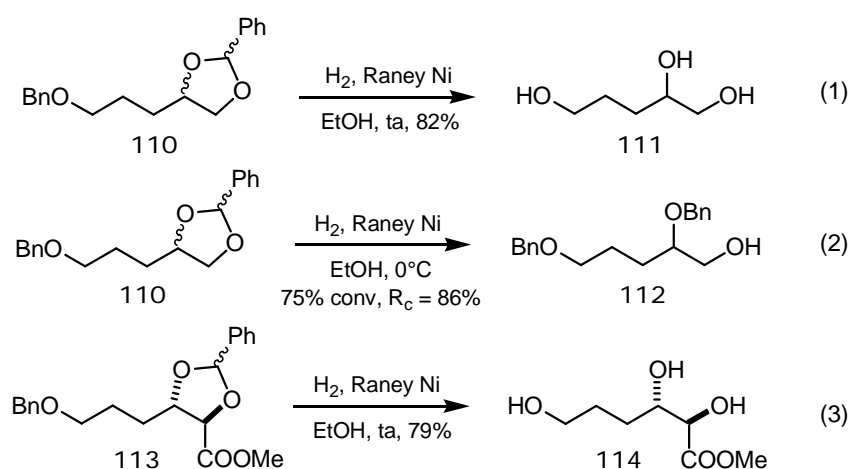


Schéma 190 : Hydrogénation en présence de 1,2-benzylidènes acétals

De manière remarquable, nous avons observé la monoréduction du 1,2-benzylidène acétal **110** lorsque l'expérience est menée à 0°C (Schéma 190, entrée 2). L'alcool primaire **112**, dans lequel le groupement benzyle n'a pas été déprotégé, est alors obtenu avec un rendement corrigé de 86%.

### ► Présence d'une double liaison

Harried *et al* ont montré dans leur synthèse du discodermolide qu'une double liaison trisubstituée pouvait résister à l'hydrogénation par le nickel de Raney.<sup>150</sup>

Nous avons observé qu'une double liaison disubstituée conjuguée à un ester peut être hydrogénée sélectivement en présence d'un groupement benzyle primaire. Le composé

<sup>156</sup> Bieg, T.; Szeja, W. *Carbohydr. Res.* **1985**, 140, C7-C8.

**116** a ainsi été obtenu avec un rendement de 78% à partir de l'ester conjugué **115** (Schéma 191).

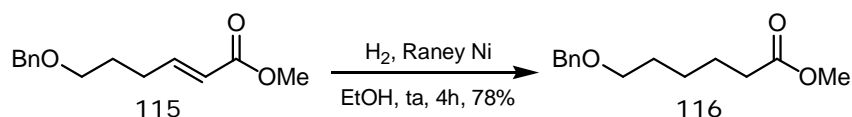


Schéma 191 : Hydrogénation en présence d'une double liaison disubstituée

Dans la synthèse de l'acide  $\alpha$ -lipoïque, Chavan *et al* ont poussé la réaction sur un substrat similaire afin d'obtenir l'élimination d'un groupement benzyloxy primaire et d'un atome d'iode ainsi que la réduction simultanée de la double liaison (Schéma 192).<sup>157</sup>

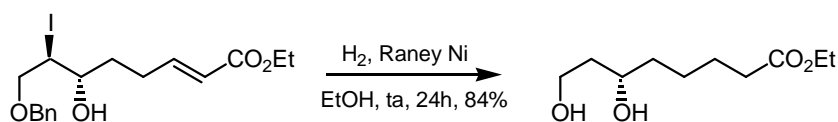


Schéma 192 : Etape de la synthèse de l'acide lipoïque

#### ► Présence d'un 1,3-dithiane

De même, l'hydrogénation des composés **117** et **104** en présence de nickel de Raney conduit exclusivement à la désulfuration du composé **117** pour fournir l'éther benzylique **104** quantitativement et le méthylcyclohexane volatil (Schéma 193).

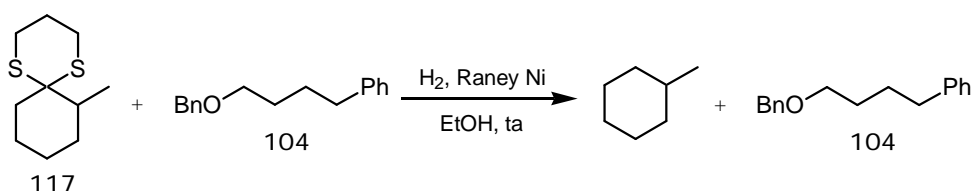


Schéma 193 : Hydrogénation en présence d'un 1,3-dithiane

Cela n'est pas surprenant, l'hydrogénation en présence de nickel de Raney étant l'une des méthodes les plus efficaces pour désulfurer une grande variété de substrats comme les thiols, les sulfones ou encore les thioacétals. La désulfuration des 1,3-dithianes par le nickel de Raney est d'ailleurs très fréquemment utilisée pour réaliser une désoxygénation réductrice de cétone conduisant à l'alcane correspondant.

<sup>157</sup> Chavan, S. P.; Praveen, C.; Ramakrishna, G.; Kalkote, U. R. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 6027-6028.

### III. Conclusion

Cette méthode de déprotection des éthers benzyliques par hydrogénation avec le nickel de Raney dans l'éthanol constitue donc une méthode efficace permettant de déprotéger des éthers benzyliques avec de bons rendements.

C'est de plus une méthode sélective puisqu'elle permet de cliver des éthers benzyliques primaires ou secondaires en présence d'autres groupements sensibles à l'hydrogénation comme les éthers de *para*-méthoxybenzyles ou les 1,3-benzylidènes acétals disubstitués.

Avec des groupements fonctionnels plus sensibles à l'hydrogénation comme les doubles liaisons disubstituées ou les 1,3-dithianes, nous avons montré qu'il est alors possible de les réduire sélectivement sans toucher au groupement benzyle.

# Conclusion



Au cours de ces travaux de thèse, nous avons exploré la synthèse de fragments du dolabélide C.

Ainsi, après avoir étudié différentes stratégies de synthèse pour construire de manière énantiosélective le fragment C1-C15, nous avons obtenu la partie haute du dolabélide C de manière convergente en dix-sept étapes pour la séquence linéaire la plus longue avec un rendement global de 11% (Schéma 194).

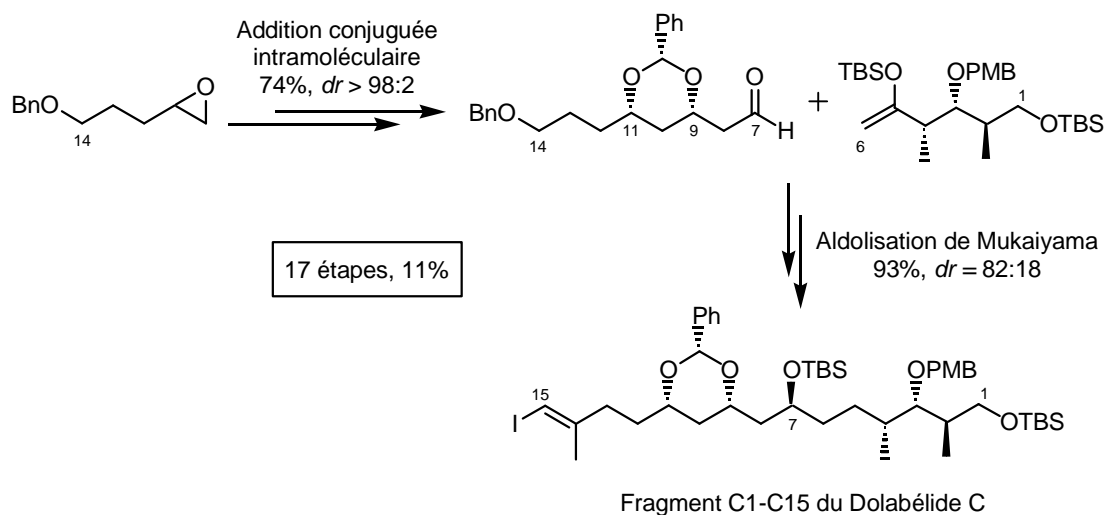


Schéma 194 : Synthèse de la partie haute du dolabélide C

Le motif 1,3-diol *syn* en C9-C11 a été mis en place par une réaction d'addition conjuguée intramoléculaire d'un hémiacétalate sur une double liaison ; une aldolisation diastéréosélective de Mukaiyama a ensuite permis de former la liaison C6-C7 et d'installer le centre stéréogène en C7.

La mise au point de conditions expérimentales pour obtenir l'acide fonctionnalisé pour le couplage avec la partie basse est en cours au laboratoire.

Dans une deuxième partie, nous avons développé une nouvelle approche pour accéder à un précurseur du fragment C16-C30 du dolabélide C. Il a été synthétisé en six étapes à partir de l'acétoacétate de méthyle avec un rendement global de 51% (Schéma 195).

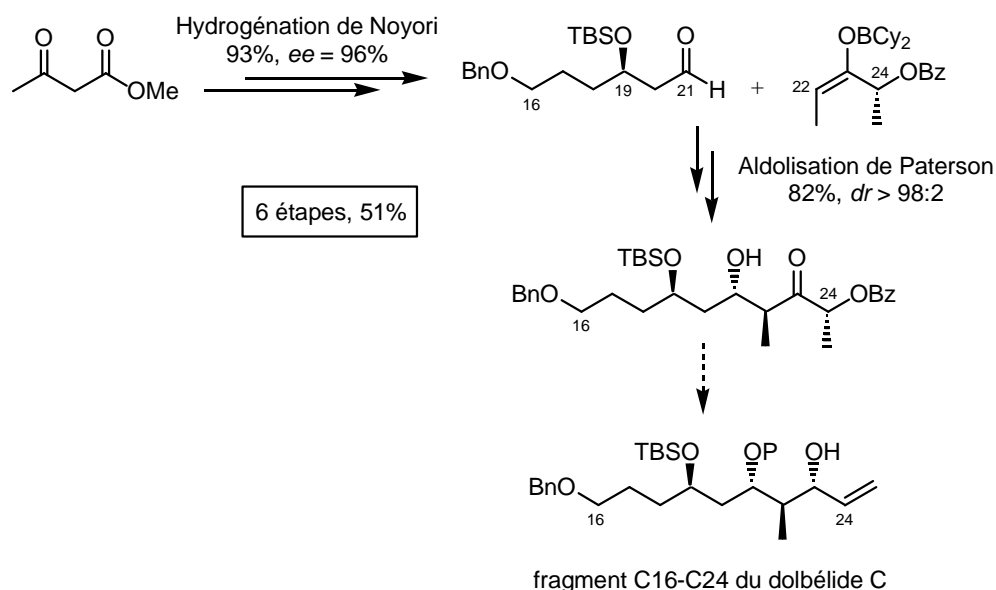
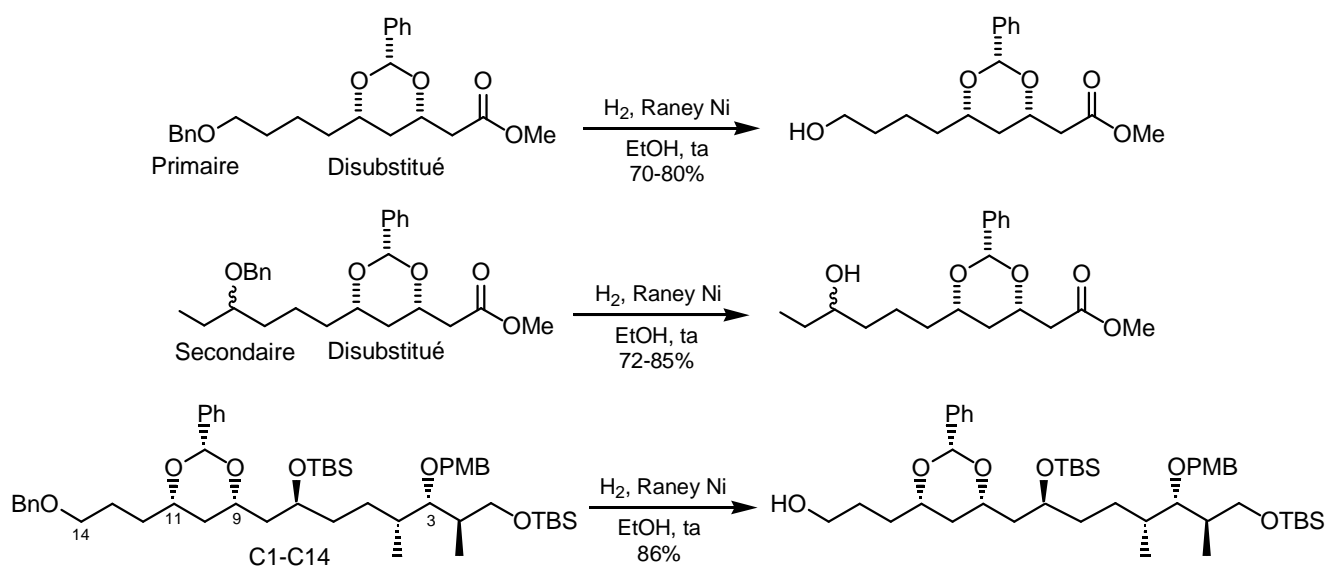


Schéma 195 : Synthèse d'un précurseur du fragment C16-C30 du dolabélide C

Le centre stéréogène en C19 a été installé par une hydrogénation asymétrique de Noyori, et une aldolisation diastéréosélective de Paterson a permis de former la liaison C21-C22 et d'installer les centres en C21 et C22.

Afin d'obtenir le fragment C16-C24 correctement fonctionnalisé en vue du couplage par métathèse qui conduira au fragment C16-C30, il reste encore à éliminer le groupement benzoate pour installer la double liaison terminale en C24 et à réduire diastéréosélectivement le groupement carbonyle en C23. Nous avons exploré plusieurs stratégies de synthèse pour réaliser ces aménagements fonctionnels. Deux d'entre elles sont en cours d'optimisation au laboratoire.

Enfin, pour installer le carbone en C15 sur la partie haute du dolabélide, nous avons eu besoin de déprotéger sélectivement le groupement benzyle en C14 en présence du groupement *para*-méthoxybenzyle en C3 et du benzylidène acétal. Nous avons alors mis au point une nouvelle méthode d'hydrogénation sélective des groupes benzyles protégeant des fonctions alcool avec le nickel de Raney en présence d'autres groupements sensibles à l'hydrogénation (Schéma 196).



C'est une méthode efficace et sélective puisqu'elle permet de déprotéger, avec de bons rendements, des éthers benzyliques primaires ou secondaires en présence d'autres groupements sensibles à l'hydrogénation comme les éthers de *para*-méthoxybenzyles ou les 1,3-benzylidènes acétals disubstitués.





# **Partie expérimentale**



## GENERAL

### *Physical Data and Spectroscopic Measurements*

**$^1\text{H}$  NMR** spectra were recorded on a BRUKER AM 400 (400 MHz) or on a BRUKER Avance 400 (400 MHz) instruments. The chemical shifts are expressed in parts per million (ppm) referenced to residual chloroform (7.27 ppm). Data are reported as follows: **d**, chemical shift; multiplicity (recorded as br, broad; s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quadruplet; quint, quintuplet and m, multiplet), coupling constants ( $J$  in Hertz, Hz), integration and assignment (aromatic, ar).

**$^{13}\text{C}$  NMR** spectra were recorded on the same instruments at 100.6 MHz. The chemical shifts are expressed in parts per million (ppm), reported from the central peak of deuterochloroform (77.00 ppm). Assignments were obtained using J-mod experiments, and when necessary, COSY and HSQC experiments.

**Infrared spectra** (IR) were obtained on a PERKIN-ELMER FT 1600 instrument and are reported in terms of frequency of absorption ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) using  $\text{CaF}_2$  cells (solution of the product in  $\text{CDCl}_3$  or  $\text{CCl}_4$ ).

**Mass spectra** (MS) were obtained on a HEWLETT-PACKARD HP 5989B spectrometer *via* either direct injection or GC/MS coupling with a HEWLETT-PACKARD HP 5890 chromatograph. Ionization was obtained either by electron impact (EI) or chemical ionisation with ammonia (CI,  $\text{NH}_3$ ). Mass spectrum data are reported as  $m/z$ .

**Microanalyses** were performed by the Service de Microanalyse, Institut de Chimie des Substances Naturelles, C.N.R.S., F-91198, Gif sur Yvette.

**High Resolution Mass Spectra** (HRMS) were performed on a JEOL JMS-Gcmate II, GC/MS system spectrometer.

**Optical rotations** were determined on a Perkin-Elmer 241-instrument operating at the D-line of Na and are reported as follows:  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ : (g/10 mL, solvent).

## *Chromatography*

**Flash chromatography** was performed using silica gel 60, 40-63 mesh.

**Thin Layer Chromatography (TLC)** was performed on precoated plates of silica gel 60F 254. Visualisation was performed with a UV light then 7-10% ethanolic phosphomolybdic acid solution, anisaldehyde solution, ceric ammonium molybdate solution or vanillin / sulphuric acid followed by heating as developing agents.

- ♦ Anisaldehyde solution was prepared in 95% ethanol (950 mL) with p-anisaldehyde (26 mL), acetic acid (10.5 mL), concentrated sulphuric acid (35.5 mL) and stored at 4°C.
- ♦ Ceric ammonium molybdate was prepared in water (900 mL) with  $\text{Ce}(\text{SO}_4)_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  (4.0 g),  $\text{MoNH}_4$  (100 g) and concentrated sulfuric acid (100 mL).
- ♦ Vanillin solution was prepared in 95% ethanol (960 mL) with vanillin (15.2 g), concentrated sulfuric acid (12 mL) and stored at 4°C.
- ♦  $\text{KMnO}_4$  solution was prepared in water (300 mL) with  $\text{KMnO}_4$  (3.0 g),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (20 g) and acetic acid (0.25 mL).
- ♦ Phosphomolybdic acid solution was prepared using phosphomolybdic acid hydrate (50 g) in absolute ethanol (1 L).

## *Purification of solvent and reagents*

- ♦ Tetrahydrofuran (THF) and diethyl ether ( $\text{Et}_2\text{O}$ ) were distilled over sodium-benzophenone.
- ♦ Dichloromethane (DCM), dimethylsulfoxide (DMSO) and dimethylformamide (DMF) were distilled over calcium hydride.
- ♦ Amines (triethylamine, pyridine, diisopropylamine, diisopropylethylamine, 2,6-lutidine and TMEDA) were distilled over potassium hydroxide.
- ♦ Toluene was kept on pre-activated 4 Å molecular sieves.

Other reagents were used as provided by chemical companies.

## General procedures

All air and/or water sensitive reactions were carried out under an argon atmosphere with dry, freshly distilled solvents using standard syringe-cannula/septa techniques. All corresponding glassware was carefully dried under vacuum with a flameless heat gun.

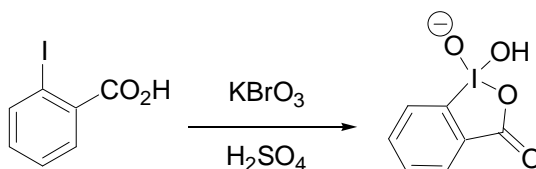
**Bulb-to-bulb distillations** were performed on a Buchi GKR 51 Kugelrohr apparatus.

**Yields** refer to chromatographically and spectroscopically homogeneous materials, unless otherwise stated.

## Titration of organometallic bases<sup>158</sup>

To a solution of 2,6-di-*tert*-butyl-4-cresol (200 mg, 0.91 mmol) and a catalytic pinch of fluorene in THF (5 mL) at 0°C was added the solution to be titrated with a syringe. The addition was stopped after the colorless mixture turned to orange.

## Preparation of IBX<sup>159</sup>



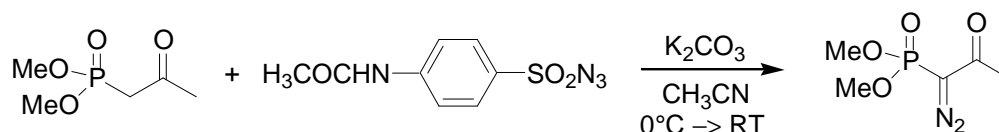
Potassium bromate (90 g, 0.54 mol, 1.3 equiv.) was added over 30 minutes to a vigorously stirred mixture of 2-iodobenzoic acid (100 g, 0.40 mol) and sulphuric acid (0.73 M, 860 mL, 39 mL of concentrated sulfuric acid diluted to 1 L, 0.63 mol, 1.6 equiv). During the addition the temperature was kept below 55°C. The mixture was then warmed to 65°C and stirred for 4 hours. It was then cooled to 0°C, filtered and the white solid was washed with water (1 L) and twice with absolute ethanol (50 mL). It was then dried under vacuum overnight.

<sup>158</sup> Brown, C. A. *Synthesis* **1974**, 427-428.

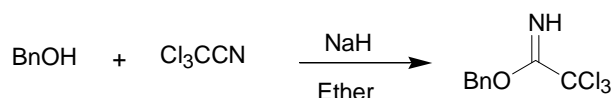
<sup>159</sup> Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7277-7287.

**Preparation of PMBB<sup>160</sup>**

A solution of PMB-OH (2.5 g) in diethyl ether (10 mL) was shaken with HBr (47% sol in water, 5 mL) in a separatory funnel. The organic phase was then washed with 20 mL of a saturated aqueous NaBr solution, dried over K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*.

**Preparation of Dimethyl-1-diazo-2-oxopropylphosphonate**

A solution of dimethyl (2-oxopropyl)-phosphonate (547  $\mu\text{L}$ , 4 mmol) and *p*-acetamidobenzenesulfonyl azide<sup>161</sup> (1.06 g, 4.4 mmol, 1.1 equiv) in acetonitrile (20 mL) at 0°C was treated with potassium carbonate (665 mg, 4.8 mmol, 1.2 equiv) and stirred for 2 hours. It was then filtered (removal of potassium carbonate) and concentrated *in vacuo*. After dilution in chloroform and stirring for 30 mn, the solution was filtered (removal of *N*-(4-sulfamoylphenyl)-acetamide) and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/ethyl acetate 80:20) to afford dimethyl (1-diazo-2-oxopropyl)-phosphonate.

**Preparation of 2,2,2-Trichloroacetimidate<sup>162</sup>**

Sodium hydride (60% dispersion in mineral oil, 60 mg, 1.5 mmol, 0.15 equiv) was suspended in ether (2 mL) and a solution of benzyl alcohol (1.04 mL, 10 mmol) in ether (2 mL) was added dropwise. After stirring 20 min, the solution was cooled to 0°C and

<sup>160</sup> Ruder, S. M.; Ronald, R. C. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 135-138.

<sup>161</sup> Davies, H. M. L.; Cantrell, W. R.; Romines, K. R.; Baum, J. S. *Org. Synth.* **1992**, 70, 93-100.

<sup>162</sup> Wessel, H.-P.; Iversen, T.; Bundle, D. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1985**, 2247-2250.

freshly distilled trichloroacetonitrile (1 mL, 10 mmol) was added dropwise during 10 min. The solution was allowed to warm to 20°C over 1 hour, concentrated to a syrup, treated with 5 mL of pentane containing 0.6 mL of methanol, shaken vigorously and filtered. The filtrate and pentane washings were concentrated. This sequence was repeated twice to remove a precipitate. The resultant benzyl 2,2,2-trichloroacetimidate was concentrated *in vacuo* and used directly.

### *Nomenclature*

**IUPAC nomenclature** was used for all compounds (determined by Autonom Beilstein).

For the description of NRM spectra, the numbering used follows the chain extension, not the IUPAC numbering.

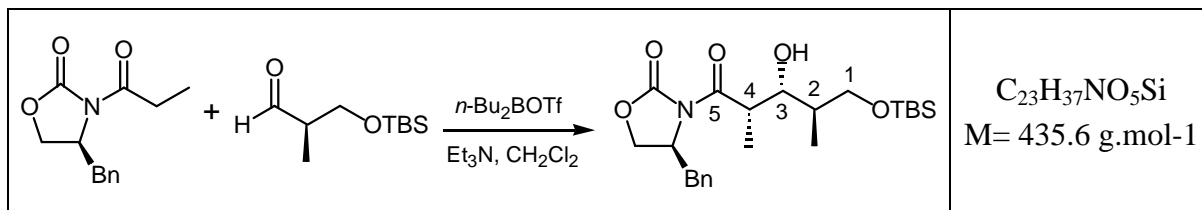
Compounds that are not fully characterized have already been described in the literature.



## I. Synthèse énantiosélective du fragment C1-C6

(4*S*,3-(2*S*,3*R*,4*R*))-3-(5-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-3-hydroxy-2,4-dimethyl-1-oxopentyl)-4-benzyl[1,3]oxazolidin-2-one

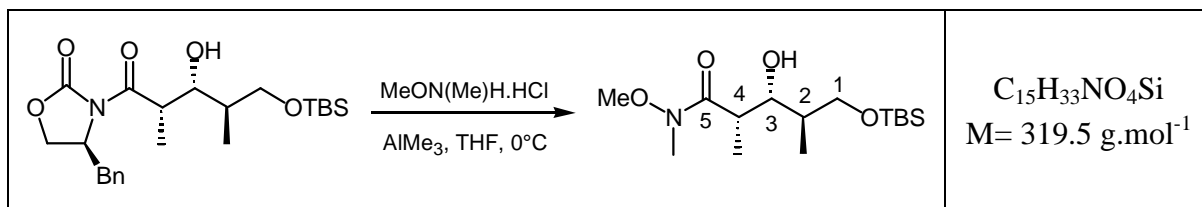
15

Reference: *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 5878-5879.

To a solution of propionyloxazolidinone **9** (2.0 g, 8.6 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (35 mL) at  $0^\circ\text{C}$  was slowly added freshly prepared *n*- $\text{Bu}_2\text{BOTf}$  (2.90 mL, 11.5 mmol, 1.30 equiv) followed by distilled  $\text{Et}_3\text{N}$  (2.0 mL, 14 mmol, 1.6 equiv). After stirring at  $0^\circ\text{C}$  for 30 min, the reaction mixture was cooled to  $-78^\circ\text{C}$  and aldehyde **10** (2.9 g, 14 mmol, 1.6 equiv) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL, 5 mL rinse) was added. The reaction mixture was stirred at  $-78^\circ\text{C}$  for 1 hour and at  $0^\circ\text{C}$  for 3 hours. It was then treated with a 1 M  $\text{NaOAc}$  solution in methanol/water 9:1 (70 mL) and a 30% aqueous hydrogen peroxide solution (15 mL). After stirring at rt for 2 hours, the mixture was poured onto water and extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The combined organic extracts were washed with a saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  solution then brine, dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography with a mixture of petroleum ether/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /AcOEt in (8:1:1) to afford the oxazolidinone **15** (2.92 g, 78%) as a white solid.

$^1\text{H NMR}$  ( $\delta$ , ppm) 7.21-7.35 (m, 5H, *H*-ar), 4.68-4.73 (m, 1H, *CHN*), 4.16-4.24 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.11 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H, *OH*), 3.87-3.95 (m, 2H, *CH*-3, *CH*-4), 3.78 (dd,  $J = 10.0, 4.2$  Hz, 1H, *CH*-1), 3.65 (dd,  $J = 9.9, 7.6$  Hz, 1H, *CH*-1), 3.35 (dd,  $J = 13.2, 3.0$  Hz, 1H, *CH*-Ph), 2.77 (dd,  $J = 13.3, 9.8$  Hz, 1H, *CH*-Ph), 1.80-1.84 (m, 1H, *CH*-2), 1.27 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ -4), 0.90 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ -2), 0.89 (s, 9H,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.08, 0.07 (2s, 6H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ).

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\delta$ , ppm) 176.1 (C-5), 153.2 (C=O), 135.4, 129.5, 129.0, 127.3 (C-ar), 75.9 (C-3), 68.3 (C-1), 66.2 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 55.8 (*CHN*), 40.9 (C-4), 37.8 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 37.4 (C-2), 26.0 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 18.2 (*SiC*), 13.1 ( $\text{CH}_3$ -2), 9.4 ( $\text{CH}_3$ -4), -5.5, -5.6 ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ).

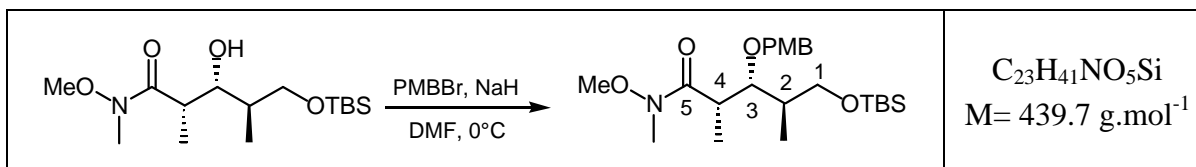
**(2S,3R,4R)-N-Methoxy-N-methyl-5-tert-butyldimethylsilyloxy-3-hydroxy- 2,4-dimethylpentamide**

Reference: *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 5878-5879.

To a suspension of *N,O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride (1.05 g, 10.7 mmol, 3.00 equiv) in THF (10 mL) at  $-10^{\circ}\text{C}$  was added  $\text{AlMe}_3$  (2M toluene solution, 6.0 mL, 12 mmol, 3.3 equiv). After stirring at rt for 30 min, the resulting solution was cooled to  $0^{\circ}\text{C}$  and oxazolidinone **15** (1.56 g, 3.60 mmol) in THF (5 mL, 2 mL rinse) was added. After 6 hours at  $0^{\circ}\text{C}$ , the reaction mixture was transferred into a 0.1 M aqueous  $\text{NaHSO}_4$  solution (30 mL) at  $0^{\circ}\text{C}$  and allowed to stir at rt for 1 hour. The mixture was diluted with water and the solution was extracted with ether. The combined organic extracts were washed with water then brine, dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography with a gradient of ether in petroleum ether (30:70, 40:60) to afford the corresponding weinreb amide (1.05 g, 91%) as a clear oil.

**$^1\text{H}$  NMR** ( $\delta$ , ppm) 4.06 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H, OH), 3.66-3.79 (m, 3H,  $\text{CH}_2$ -1,  $\text{CH}$ -3), 3.72 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.20 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 3.02-3.10 (m, 1H,  $\text{CH}$ -4), 1.68-1.78 (m, 1H,  $\text{CH}$ -2), 1.20 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ -4), 0.95 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ -2), 0.90 (s, 9H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.07, 0.06 (2s, 6H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ).

**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\delta$ , ppm) 178.2 (C-5), 74.1 (C-3), 65.8 (C-1), 61.3 ( $\text{OCH}_3$ ), 37.9, 37.2, 32.3 ( $\text{NCH}_3$ , C-4, C-2), 25.9 ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 18.3 (SiC), 13.8 ( $\text{CH}_3$ -2), 10.7 ( $\text{CH}_3$ -4), -5.5 ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ).

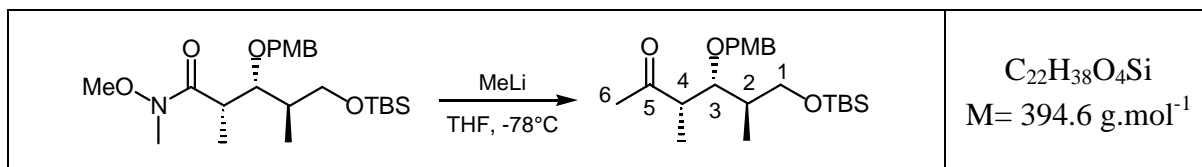
**(2*S*,3*R*,4*R*)-*N*-Methoxy-*N*-methyl-5-*tert*-butyldimethylsilyloxy-3-((4-methoxyphenyl) methoxy)-2,4-dimethylpentamide****11**

Reference: *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 5878-5879.

To a solution of the previous alcohol (670 mg, 2.1 mmol) in DMF (5 mL) at 0°C was added PMBBBr (740 mg, 3.70 mmol, 1.8 equiv) in DMF (3 mL, 2 mL rinse) followed by NaH (50% dispersion in mineral oil, 166 mg, 3.46 mmol, 1.70 equiv). After stirring at 0°C for 90 min, the reaction mixture was poured onto water and the solution was extracted with ether. The combined organic extracts were washed with water then brine, dried over anhydrous  $MgSO_4$ , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography with a gradient of ether in petroleum ether (20:80, 40:60) to afford the protected alcohol **11** (831 mg, 90%) as a clear oil.

**$^1H$  NMR** ( $\delta$ , ppm) (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 7.28-7.31 (m, 2H, *H*-ar), 6.83-6.90 (m, 2H, *H*-ar), 4.50 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H, *CH*-Ph), 4.44 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H, *CH*-Ph), 3.80 (s, 3H,  $PhOCH_3$ ), 3.74 (t,  $J = 6.4$  Hz, 1H, *CH*-3), 3.68-3.72 (m, 1H, *CH*-1), 3.70 (s, 3H,  $NOCH_3$ ), 3.56 (dd,  $J = 9.7, 6.9$  Hz, 1H, *CH*-1), 3.20 (s, 3H,  $NCH_3$ ), 3.12-3.15 (m, 1H, *CH*-4), 1.78-1.84 (m, 1H, *CH*-2), 1.21 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H,  $CH_3$ -4), 1.00 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H,  $CH_3$ -2), 0.91 (s, 9H,  $SiC(CH_3)_3$ ), 0.04, 0.03 (2s, 6H,  $Si(CH_3)_2$ ).

**$^{13}C$  NMR** ( $\delta$ , ppm) (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) 176.9 (C-5), 159.0, 130.8, 129.6, 113.6 (C-ar), 81.5 (C-3), 74.3 ( $CH_2Ph$ ), 64.6 (C-1), 61.1 ( $NOCH_3$ ), 55.2 ( $PhOCH_3$ ), 39.4, 38.1, 32.3 ( $NCH_3$ , C-4, C-2), 25.9 ( $SiC(CH_3)_3$ ), 18.2 (SiC), 14.8 ( $CH_3$ -2), 12.3 ( $CH_3$ -4), -5.4 ( $Si(CH_3)_2$ ).

**(2*S*,3*R*,4*R*)-5-*tert*-butyldimethylsilyloxy-3-((4-methoxyphenyl)methoxy)-2,4-dimethylhexan-2-one****4**

To a solution of amide **11** (782 mg, 1.78 mmol) in THF (10 mL) at  $-78^\circ\text{C}$  was added methyllithium (1.5M Et<sub>2</sub>O solution, 1.8 mL, 2.7 mmol, 1.5 equiv). The resulting mixture was stirred at  $-78^\circ\text{C}$  for 1 hour, quenched with a saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution and extracted with ether. The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography with a gradient of ether in petroleum ether (40:60, 50:50) to afford the ketone **4** (675 mg, 96%) as a colorless oil.

**<sup>1</sup>H NMR** (δ, ppm) 7.21-7.26 (m, 2H, *H*-ar), 6.85-6.90 (m, 2H, *H*-ar), 4.43 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H, *CH*-Ph), 4.39 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H, *CH*-Ph), 3.84 (dd, *J* = 7.8, 3.9 Hz, 1H, *CH*-3), 3.80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.68 (dd, *J* = 9.8, 5.0 Hz, 1H, *CH*-1), 3.64 (dd, *J* = 9.8, 5.0 Hz, 1H, *CH*-1), 2.74 (dd, *J* = 7.0, 3.9 Hz, 1H, *CH*-4), 2.21 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-6), 1.79-1.85 (m, 1H, *CH*-2), 1.16 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>-4), 0.95 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>-2), 0.93 (s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.06, 0.05 (2s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (δ, ppm) 212.0 (C-5), 159.1, 130.7, 129.3, 113.7 (C-ar), 80.4 (C-3), 73.6 (CH<sub>2</sub>Ph), 64.6 (C-1), 55.2 (OCH<sub>3</sub>), 49.3 (C-6), 39.1 (C-4), 28.9 (C-2), 25.9 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.3 (SiC), 14.6 (CH<sub>3</sub>-2), 10.4 (CH<sub>3</sub>-4), -5.4 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

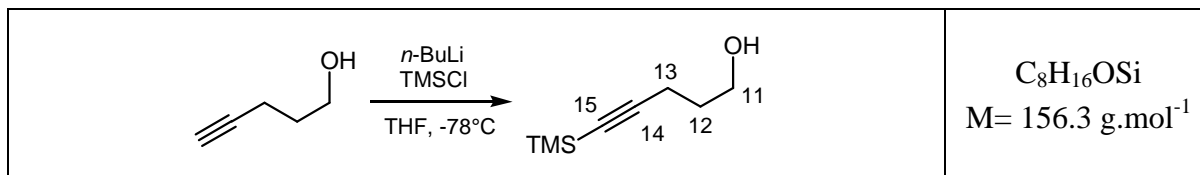
**IR** (ν, cm<sup>-1</sup>, CDCl<sub>3</sub>) 2955, 1713 (C=O), 1613, 1586, 1514, 1464, 1360, 1302, 1249, 1173, 1086.

**MS** (DI, CI, NH<sub>3</sub>) 121, 138, 257, 275, 395 (M+H<sup>+</sup>), 412 (M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>).

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> -46.3 (*c* 3.7, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

## II. Synthèse racémique du fragment C7-C15

### 5-(Trimethylsilyl)-4-pentyn-1-ol



Reference: *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4569-4574.

To a stirred solution of 4-pentyn-1-ol (5.41 g, 64.3 mmol) in THF (140 mL) at  $-78^\circ\text{C}$  was added *n*-butyllithium (1.32M hexane solution, 102 mL, 135 mmol, 2.10 equiv) and the reaction mixture was stirred for 15 min at  $-78^\circ\text{C}$ . To the resulting suspension was then added freshly distilled TMSCl (20.4 mL, 161 mmol, 2.50 equiv) at  $-78^\circ\text{C}$  and the mixture was stirred at rt for 2 hours. It was then treated with a 10% aqueous HCl solution (25 mL) at  $0^\circ\text{C}$ , stirred for 30 min and the aqueous phase was extracted with ether. The combined organic layers were washed with a saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  solution then brine, dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ether 80:20) to afford the 5-(trimethylsilyl)-4-pentyn-1-ol (9.20 g, 92%) as a colorless oil.

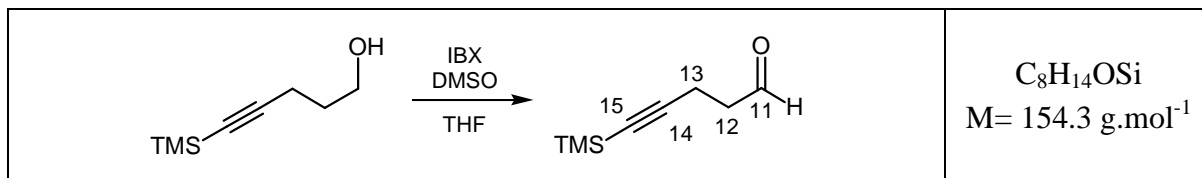
$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$ , ppm) 3.74 (t,  $J = 6.1$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ -11), 2.32 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ -13), (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 1.75 (quint,  $J = 6.4$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ -12), 1.57 (s, 1H, OH), 0.12 (s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\delta$ , ppm) 106.8 (C-14), 85.5 (C-15), 62.0 (C-11), 31.3 (C-12), 16.7 (C-13), (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) 0.2 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

IR ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup>, film) 3350 (OH), 2960, 2180 (C=C), 1430, 1250, 1070, 1050.

## 5-(Trimethylsilyl)-4-pentyn-1-al

20



Reference: *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2699-2708.

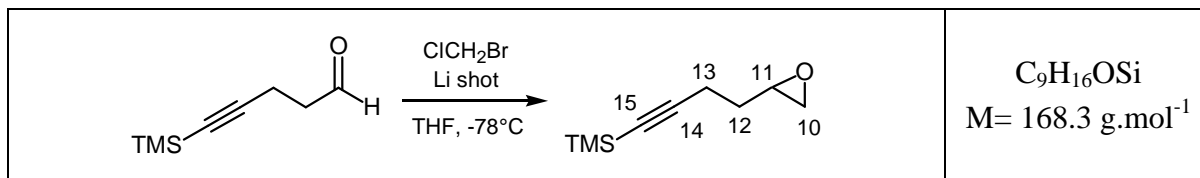
To a stirred solution of 2-iodoxybenzoic acid (18.2 g, 64.9 mmol, 2.00 equiv) in DMSO (95 mL) was added a solution of the previous alcohol (5.06 g, 32.4 mmol) in THF (70 mL) at rt. After the solution had been stirred for 4 hours, 100 mL of water were added. The mixture was stirred for 4 hours to form a white precipitate, which was then filtered (rinsed several times with ether). The aqueous phase was extracted with ether. The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ether 80:20) to afford the aldehyde **20** (4.78 g, 95%) as a colorless oil.

**$^1\text{H}$  NMR** ( $\delta$ , ppm) 9.76 (s, 1H,  $\text{CH}$ -11), 2.67 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ -12), 2.55 (t, (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $J = 6.8$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ -13), 0.10 (s, 9H, Si( $\text{CH}_3$ )<sub>3</sub>).

**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\delta$ , ppm) 200.4 (C-11), 104.7 (C-14), 85.7 (C-15), 42.5 (C-12), 13.1 (C-13), (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) 0.0 (Si( $\text{CH}_3$ )<sub>3</sub>).

**IR** ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup>, film) 2960, 2900, 2720, 2180 (C=C), 1730 (C=O), 1380, 1250.

## Trimethyl(4-oxiranylbuto-1-ynyl)silane

(±)-**23**

Reference: *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3635-3645.

Aldehyde **20** (1.08 g, 7.00 mmol) and bromochloroethane (910  $\mu\text{L}$ , 14 mmol, 2.0 equiv) were dissolved in THF (35 mL) and the solution was cooled to  $-78^\circ\text{C}$ . Lithium shot (Aldrich, 725 mg, 105 mmol, 15 equiv) were bruised in a mortar and added to the cold solution. The reaction mixture was stirred for 1 hour at  $-78^\circ\text{C}$  and for 2 hours at rt. The suspension was then filtered and the filtrate added to water and extracted with ether. The combined organic extracts were washed with a saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution then brine, dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/ether 80:20) to afford the epoxide (±)-**23** (625 mg, 53%) as a yellow oil.

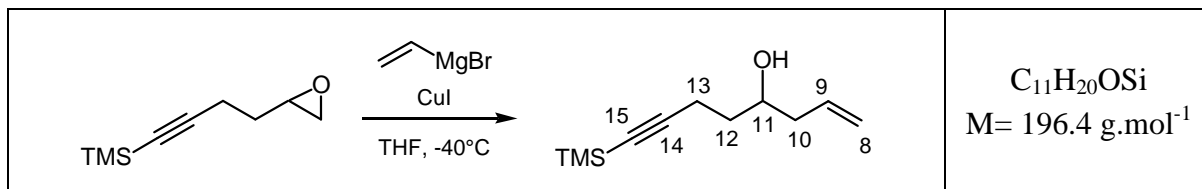
$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$ , ppm) 2.88-2.94 (m, 1H,  $\text{CH}$ -11), 2.65 (t,  $J = 4.8 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{CH}$ -10), 2.41 (dd,  $J = 5.0, 2.7 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{CH}$ -10), 2.26 (t,  $J = 7.1 \text{ Hz}$ , 2H,  $\text{CH}_2$ -13), 1.54-1.69 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ -12), 0.02 (s, 9H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\delta$ , ppm) 105.6 (C-14), 84.8 (C-15), 50.7 (C-11), 46.7 (C-10), 31.4 (C-12), 16.3 (C-13), -0.2 ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ).

IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\text{CCl}_4$ ) 3048, 2961, 2927, 2176 (C=C), 1430, 1250, 1049, 1002, 938.

MS (DI, CI,  $\text{NH}_3$ ) 90, 169 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), 186 ( $\text{M}+\text{NH}_4^+$ ).

## 8-Trimethylsilyloct-1-en-7-yn-4-ol

(±)-**24**

Reference: *Synthesis* **2002**, 14, 2138-2142.

To a stirred suspension of copper (I) iodide (570 mg, 3.0 mmol, 1.0 equiv) in THF (6 mL) was added vinylmagnesium bromide (1M THF solution, 9 mL, 9 mmol, 3 equiv) dropwise at  $-40^{\circ}\text{C}$ . After 15 min, epoxide (±)-**23** (500 mg, 3 mmol) in THF (2 mL) was slowly added to the mixture. After stirring at  $-30^{\circ}\text{C}$  for 2 hours, the mixture was poured onto water and extracted with ether. The combined organic extracts were washed with a saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution then brine, dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/ether 80:20) to afford the homoallylic alcohol (±)-**24** (500 mg, 85%) as a yellow oil.

**$^1\text{H}$  NMR** ( $\delta$ , ppm) 5.81-5.85 (m, 1H, *CH*-9), 5.15 (dm,  $J = 14.9$  Hz, 1H, *CH*-8), 5.14 (dm,  $J = 11.7$  Hz, 1H, *CH*-8), 3.75-3.78 (m, 1H, *CH*-11), 2.39 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H, *CH*<sub>2</sub>-13), 2.16-2.34 (m, 2H, *CH*<sub>2</sub>-10), 1.59-1.73 (m, 2H, *CH*<sub>2</sub>-12), 0.15 (s, 9H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ).

**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\delta$ , ppm) 134.4 (C-9), 118.0 (C-8), 106.9 (C-14), 85.1 (C-15), 69.7 (C-11), 41.7 (C-10), 35.1 (C-12), 16.4 (C-13), 0.2 ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ).

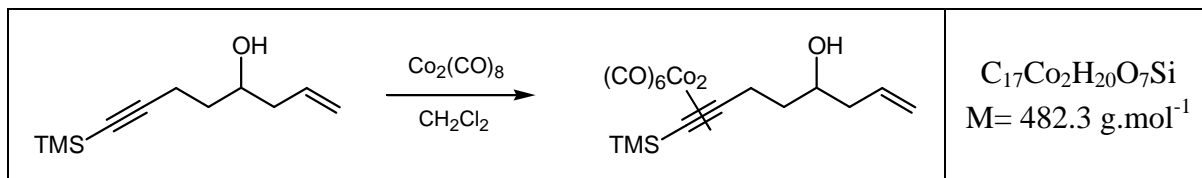
**IR** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) 3594, 3540, 3080, 2959, 2170 (C=C), 1640 (C=C), 1430, 1407, 1330, 1251, 1060, 994.

**MS** (DI, CI,  $\text{NH}_3$ ) 179, 181, 197 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), 214 ( $\text{M}+\text{NH}_4^+$ ).



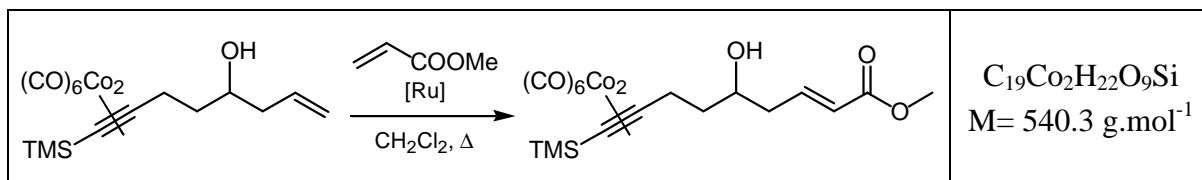
## Dicobalt hexacarbonyl complex of 8-trimethylsilyloct-1-en-7-yn-4-ol

(±)-25



Reference: *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 3494-3497.

To a stirred solution of alkyne (±)-**24** (45 mg, 0.23 mmol) in  $CH_2Cl_2$  (2 mL) was added dicobalt octacarbonyl (90 mg, 0.26 mmol, 1.1 equiv). The reaction mixture was stirred at rt overnight. The mixture was then concentrated *in vacuo* and directly purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/ether 95:5) to afford the complex (±)-**25** (105 mg, 95%) as a red oil. NMR analysis gave no results due to the presence of cobalt residues.

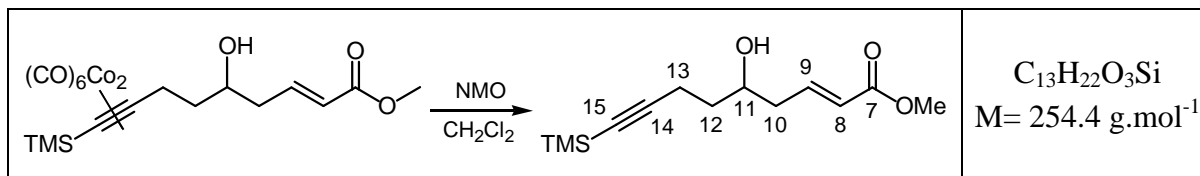
**Dicobalt hexacarbonyl complex of methyl (*E*)-5-hydroxy-9-trimethylsilyl-non-2-en-8-ynoate****(±)-26**

Reference: *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 7881-7889.

Second-generation Grubbs' catalyst (5.0 mg,  $5.5 \cdot 10^{-3}$  mmol, 2.5 mol%) was added to a stirred solution of complex (±)-**25** (105 mg, 0.22 mmol) and freshly distilled methyl acrylate (60  $\mu\text{L}$ , 0.66 mmol, 3.0 equiv) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) under argon. The reaction mixture was heated at reflux for 18 hours at which point TLC analysis indicated presence of starting material and formation of a product. Three equivalents of methyl acrylate and 2.5 mol% of Grubbs catalyst were added to the reaction and heated at reflux overnight. The mixture was then cooled to rt, concentrated *in vacuo* and directly purified by silica gel column chromatography with a gradient of ether in petroleum ether (10:90, 20:80, 30:70) to afford 47 mg of the starting material and the product (±)-**26** (37 mg, 31%, 58% based on recovered (±)-**25**) as a red oil. NMR analysis gave no results due to the presence of cobalt residues.

Methyl (*E*)-5-hydroxy-9-trimethylsilylnon-2-en-8-ynoate

(±)-27



*N*-Methylmorpholine *N*-oxide hydrate (200 mg, 1.5 mmol, 21 equiv) was added to a solution of complex (±)-26 (37.0 mg, 0.07 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) at rt. After stirring for 1 hour, the reaction was partitioned between ether and a saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution. The layers were separated and the organic phase washed with a saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution then brine, dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/ether 80:20) to give the ester (±)-27 (14 mg, 80%) as a yellow oil.

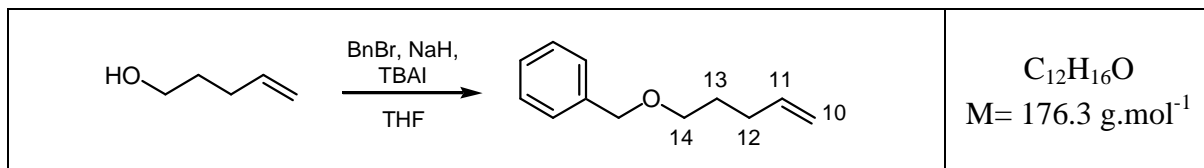
**$^1\text{H}$  NMR** ( $\delta$ , ppm) 6.99 (dt,  $J = 15.6, 7.7$  Hz, 1H, **CH**-9), 5.93 (dt,  $J = 15.7, 1.2$  Hz, 1H, **CH**-8), 3.92-3.95 (m, 1H, **CH**-11), 3.74 (s, 3H, **OCH**<sub>3</sub>), 2.30-2.44 (m, 4H, **CH**<sub>2</sub>-10, **CH**<sub>2</sub>-13), 1.62-1.73 (m, 2H, **CH**<sub>2</sub>-12), 0.08 (s, 9H, **Si(CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\delta$ , ppm) 165.4 (C-7), 145.0 (C-9), 123.6 (C-8), 106.3 (C-14), 85.9 (C-15), 69.8 (C-11), 51.5 (**OCH**<sub>3</sub>), 40.0 (C-10), 35.1 (C-12), 16.5 (C-13), -0.03 (**Si(CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**MS** (DI, CI,  $\text{NH}_3$ ) 179, 196, 229, 255 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), 272 ( $\text{M}+\text{NH}_4^+$ ).

### III. Synthèse énantiosélective du fragment C7-C14

#### 1-Benzyloxy-4-pentene



Reference: *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 779-793.  
 NMR: *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1219-1228.

*tert*-Butylammonium iodide (250 mg, 0.67 mmol, 10% wt) was added to a stirred suspension of NaH (55% dispersion in mineral oil, 2.4 g, 55 mmol, 1.9 equiv) in THF (20 mL). After cooling to 0°C, 4-penten-1-ol (3 mL, 29 mmol) was added dropwise and the mixture was stirred at rt for 30 min. Benzyl bromide (5.6 mL, 47 mmol, 1.6 equiv) was slowly added at 0°C and the reaction mixture was stirred at rt for 3 hours. The reaction was quenched by careful addition of water and the solution was extracted with ether. The combined organic extracts were washed with water then brine, dried over anhydrous  $MgSO_4$ , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography with a gradient of ether in petroleum ether (10:90, 20:80, 30:70) to afford the protected alcohol (5.1 g, quant) as a colorless oil.

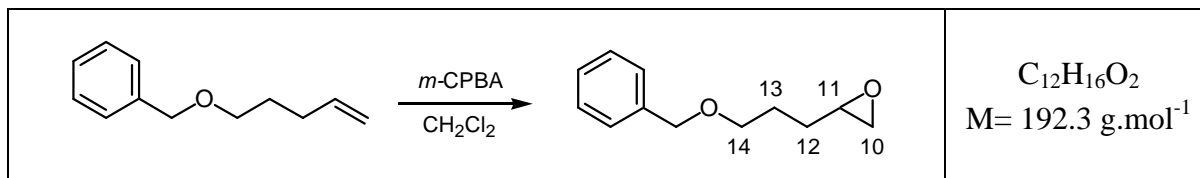
**$^1H$  NMR** ( $\delta$ , ppm) 7.32-7.40 (m, 5H, *H*-ar), 5.86 (ddt,  $J = 16.9, 10.2, 6.7$  Hz, 1H, *CH*-11), 5.07 (dd,  $J = 17.0, 2.0$  Hz, 1H, *CH*-10), 5.01 (dd,  $J = 10.4, 2.0$  Hz, 1H, *CH*-10), 4.55 (s, 2H, *CH*<sub>2</sub>Ph), 3.53 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H, *CH*<sub>2</sub>-14), 2.19 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H, *CH*<sub>2</sub>-12), 1.76 (quint,  $J = 6.5$  Hz, 2H, *CH*<sub>2</sub>-13).  
 (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)

**$^{13}C$  NMR** ( $\delta$ , ppm) 138.5, 128.3, 127.5, 127.4 (C-ar), 138.2 (C-11), 114.7 (C-10), 72.8 (CH<sub>2</sub>Ph), 69.6 (C-14), 30.3 (C-12), 28.9 (C-13).  
 (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)

**IR** ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup>, CDCl<sub>3</sub>) 3031, 2940, 2795, 1640 (C=C), 1495, 1364, 1205, 1108, 1028, 994.

**MS** (DI, CI, NH<sub>3</sub>) 108, 159, 177 ( $M+H^+$ ), 194 ( $M+NH_4^+$ ).

## 2-(3-Benzyloxypropyl)oxirane

(±)-**28**

Reference: *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1219-1228.

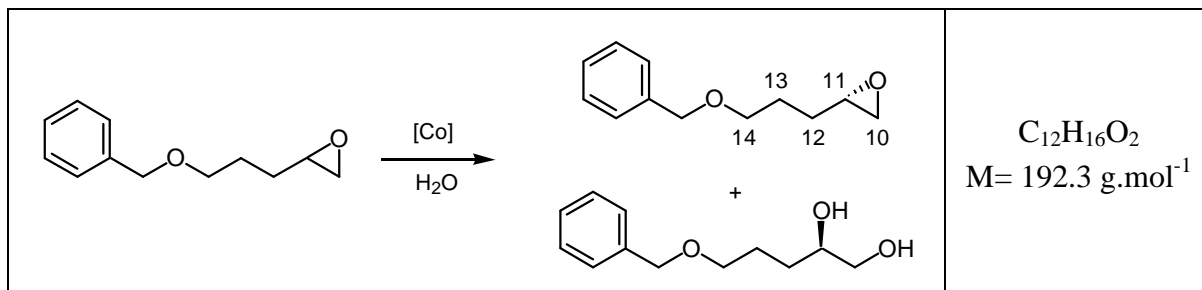
1-Benzyloxy-4-pentene (4.6 g, 26 mmol) was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (80 mL). Dried 70% *m*-CPBA (7.7 g, 31 mmol, 1.2 equiv) was added in small portions and the reaction was stirred overnight at rt. It was then filtered and diluted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The solution was washed twice with a 10% aqueous  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  solution and a saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  solution then brine, dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/ether 70:30) to afford the epoxide (±)-**28** (4.4 g, 88%) as a colorless oil.

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$ , ppm) (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 7.29-7.36 (m, 5H, *H*-ar), 4.52 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 3.49-3.57 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ -14), 2.94-2.97 (m, 1H, *CH*-11), 2.75 (t,  $J = 4.8$  Hz, 1H, *CH*-10), 2.48 (dd,  $J = 5.0, 2.7$  Hz, 1H, *CH*-10), 1.55-1.90 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ -12,  $\text{CH}_2$ -13).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\delta$ , ppm) (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) 138.3, 128.2, 127.5, 127.4 (C-ar), 72.8 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 69.6 (C-14), 51.9 (C-11), 46.9 (C-10), 29.2 (C-12), 26.1 (C-13).

IR ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup>, CDCl<sub>3</sub>) 3032, 2945, 2795, 1496, 1365, 1260, 1205, 1100, 1028, 954.

MS (DI, CI, NH<sub>3</sub>) 118, 191, 193 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), 210 ( $\text{M}+\text{NH}_4^+$ ).

**(S)-2-(3-Benzyloxypropyl)oxirane****28**

Reference: *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 779-793.

*Preparation of the active catalyst:*

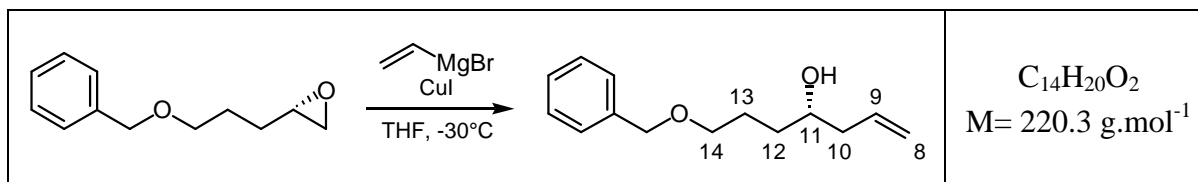
(*S,S*)-*N,N'*-Bis(3,5-di-*tert*-butylsalicylidene)-1,2-cyclohexanediamino cobalt-(II) (200 mg, 0.3 mmol) and acetic acid (23  $\mu\text{L}$ ) were stirred in toluene (1 mL) under air for 1 hour. The solvent was removed *in vacuo*, and the dark brown residue was dried under vacuum.

*Hydrolytic kinetic resolution of the epoxide (±)-28:*

Racemic epoxide (±)-**28** (2.10 g, 10.8 mmol),  $\text{H}_2\text{O}$  (0.12 mL, 6.7 mmol, 0.6 equiv) and the above catalyst (36 mg,  $5.4 \cdot 10^{-2}$  mmol, 0.5 mol%) were mixed at  $0^\circ\text{C}$  and stirred at rt for 20 hours. The residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/ether 95:5) to afford the (*S*)-epoxide **28** (980 mg, 94%<sup>163</sup>) as a colorless oil. Spectral data were identical with those of the racemate (±)-**28**. The epoxide was analysed by chiral HPLC using a Chiral OD cel column with a flow rate of 1.0 mL/min and solvent system of 0.5% isopropanol/hexane. The *ee* was determined to be > 98%.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  -7.9 (*c* 2.1,  $\text{CHCl}_3$ )

<sup>163</sup> The kinetic resolution yield is expressed as a percentage of the theoretical maximum yield of 50%.

**(S)-7-Benzyloxyhept-1-en-4-ol****29**

To a stirred suspension of copper (I) iodide (950 mg, 5.0 mmol, 0.5 equiv) in THF (50 mL) was added vinylmagnesium bromide (1M THF solution, 50 mL, 50 mmol, 5 equiv) dropwise at  $-30^\circ\text{C}$ . After 30 min, epoxide **28** (1.92 g, 10.0 mmol) in THF (10 mL) was slowly added to the mixture. After stirring at  $-30^\circ\text{C}$  for 2 hours, the reaction was quenched with a saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution, filtered and extracted with ether. The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/ether 80:20) to afford the homoallylic alcohol **29** (2.11 g, 96%) as a colorless oil.

**$^1\text{H}$  NMR** ( $\delta$ , ppm) 7.28-7.38 (m, 5H, *H*-ar), 5.80-5.90 (m, 1H, *CH*-9), 5.13 (dm,  $J = 16.5$  Hz, 1H, *CH*-8), 5.12 (dm,  $J = 10.2$  Hz, 1H, *CH*-8), 4.53 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 3.63-3.69 (m, 1H, *CH*-11), 3.52 (t,  $J = 6.1$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ -14), 2.54 (s, 1H, *OH*), 2.16-2.31 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ -10), 1.70-1.84 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ -13), 1.62-1.69 (m, 1H, *CH*-12), 1.45-1.55 (m, 1H, *CH*-12).

**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\delta$ , ppm) 138.1, 128.3, 127.6, 127.5 (C-ar), 135.0 (C-9), 117.6 (C-8), 72.9 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 70.5 (C-11), 70.4 (C-14), 41.9 (C-10), 33.9 (C-12), 26.1 (C-13).

**IR** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) 3609, 3407, 3032, 2933, 2864, 1640 (C=C), 1496, 1454, 1364, 1265, 1205, 1093, 1028, 998.

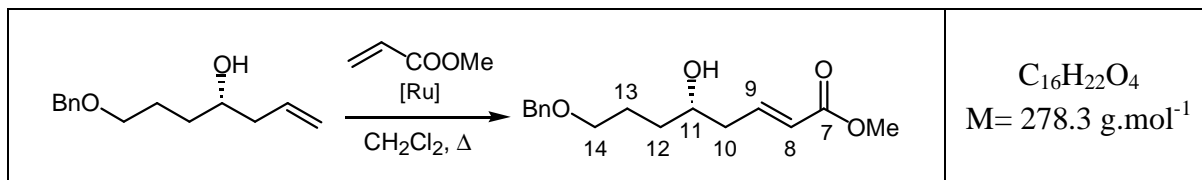
**MS** (DI, CI,  $\text{NH}_3$ ) 203, 221 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), 238 ( $\text{M}+\text{NH}_4^+$ ).

**$[\alpha]_D^{25}$**  -6.8 ( $c$  2.1,  $\text{CHCl}_3$ )

Analysis	Element:	Carbon	Hydrogen
	Calcd. (%)	76.33	9.15
	Found (%)	76.21	9.27

Methyl (*E*)-(*S*)-8-benzyloxy-5-hydroxyoct-2-enoate

30



Reference: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3172-3174.

[1,3-bis(2,4,6-trimethylphenyl)-4,5-dihydroimidazol-2-ylidene]-[benzylidene] ruthenium (IV) dichloride (second-generation Grubbs' catalyst) (110 mg, 0.13 mmol, 2.5 mol%) was added to a stirred solution of homoallylic alcohol **29** (1.15 g, 5.20 mmol) and freshly distilled methyl acrylate (1.5 mL, 16 mmol, 3.0 equiv) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL) under argon. The reaction mixture was heated overnight at reflux. The mixture was then cooled to rt, concentrated *in vacuo* and directly purified by silica gel column chromatography with a gradient of ether in petroleum ether (10:90, 20:80, 30:70) to afford exclusively the (*E*)-isomer **30** (1.37 g, 93%).

**$^1\text{H}$  NMR** ( $\delta$ , ppm) (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 7.27-7.36 (m, 5H, *H*-ar), 7.01 (dt,  $J = 15.7, 7.4$  Hz, 1H, *CH*-9), 5.90 (dt,  $J = 15.7, 1.4$  Hz, 1H, *CH*-8), 4.52 (s, 2H, *CH*<sub>2</sub>Ph), 3.73-3.79 (m, 1H, *CH*-11), 3.71 (s, 3H, *OCH*<sub>3</sub>), 3.46-3.56 (m, 2H, *CH*<sub>2</sub>-14), 2.89 (s, 1H, *OH*), 2.37 (ddd,  $J = 7.4, 6.1, 1.2$  Hz, 2H, *CH*<sub>2</sub>-10), 1.70-1.80 (m, 2H, *CH*<sub>2</sub>-13), 1.62-1.69 (m, 1H, *CH*-12), 1.52 (ddt,  $J = 13.8, 8.6, 6.5$  Hz, 1H, *CH*-12).

**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\delta$ , ppm) (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) 166.8 (C-7), 145.8 (C-9), 137.9, 128.4, 127.7 (C-ar), 123.1 (C-8), 73.1 (*CH*<sub>2</sub>Ph), 70.3 (C-11), 70.2 (C-14), 51.4 (*OCH*<sub>3</sub>), 40.2 (C-10), 34.6 (C-12), 26.2 (C-13).

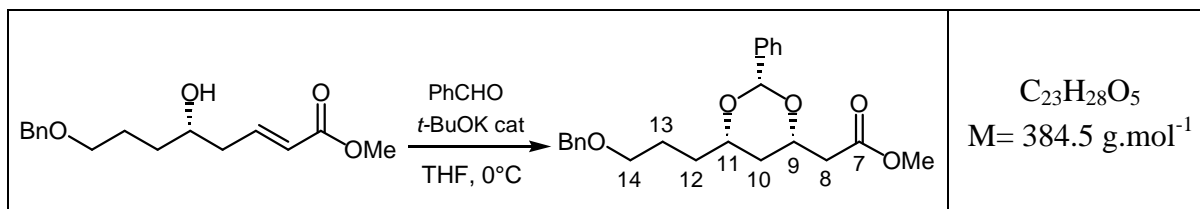
**IR** ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup>, CDCl<sub>3</sub>) 3612, 3392, 2950, 2865, 1716 (C=O), 1659 (C=C), 1454, 1438, 1327, 1281, 1204, 1097, 984.

**MS** (DI, CI, NH<sub>3</sub>) 261, 279 ( $M+\text{H}^+$ ), 296 ( $M+\text{NH}_4^+$ ).



Methyl [(2*S*,4*S*,6*S*)-6-(3-benzyloxypropyl)-2-phenyl[1,3]dioxan-4-yl]acetate

33



Reference: *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2446-2453.

To a solution of the homoallylic alcohol **30** (235 mg, 0.85 mmol) in THF (5 mL) at 0°C was added freshly distilled benzaldehyde (105  $\mu\text{L}$ , 1.01 mmol, 1.10 equiv), followed by *t*-BuOK (10 mg, 0.09 mmol, 0.1 equiv). The resulting solution was stirred for 15 min at 0°C. This sequence (addition/stirring) was repeated twice. The reaction mixture was quenched with a saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution and diluted with ether. The aqueous phase was extracted with ether and the combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated *in vacuo*. Analysis of the  $^1\text{H}$  NMR of the crude product showed a ratio of diastereoisomers > 98:2. The residue was purified by silica gel column chromatography with a gradient of ether in petroleum ether (10:90, 20:80, 30:70) to afford the acetal **33** (242 mg, 74%) as a yellow oil.

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$ , ppm) 7.45-7.52 (m, 2H, *H*-ar), 7.26-7.40 (m, 8H, *H*-ar), 5.55 (s, 1H, *CHPh*), 4.52 (s, 2H, *CH*<sub>2</sub>Ph), 4.32 (dtd,  $J = 11.2, 6.5, 2.3$  Hz, 1H, *CH*-9), 3.82-3.91 (m, 1H, *CH*-11), 3.72 (s, 3H, *OCH*<sub>3</sub>), 3.47-3.55 (m, 2H, *CH*<sub>2</sub>-14), 2.76 (dd,  $J = 15.7, 7.1$  Hz, 1H, *CH*-8), 2.53 (dd,  $J = 15.7, 6.1$  Hz, 1H, *CH*-8), 1.64-1.92 (m, 5H, *CH*-10, *CH*<sub>2</sub>-12, *CH*<sub>2</sub>-13), 1.46 (dt,  $J = 12.9, 11.1$  Hz, 1H, *CH*-10).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\delta$ , ppm) 171.2 (C-7), 138.4, 128.6, 128.3, 128.1, 127.6, 127.5, 126.0 (C-ar), 100.5 (*CHPh*), 76.3 (C-11), 73.1 (C-9), 72.8 (*CH*<sub>2</sub>Ph), 70.0 (C-14), 51.7 (*OCH*<sub>3</sub>), 40.7 (C-8), 36.5 (C-10), 32.4 (C-12), 25.3 (C-13).

IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) 3034, 2953, 2861, 1735 (C=O), 1454, 1439, 1345, 1205, 1165, 1100, 1027, 938.

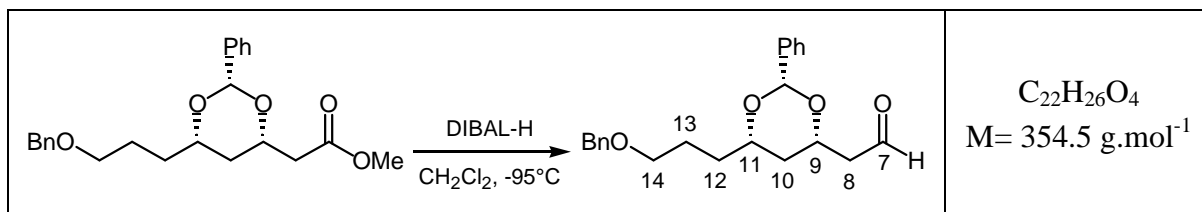
MS (DI, CI,  $\text{NH}_3$ ) 169, 261, 279, 385 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), 402 ( $\text{M}+\text{NH}_4^+$ ).

$[\alpha]_D^{25}$  -6.8 (*c* 2.0, CHCl<sub>3</sub>)

Analysis	Element:	Carbon	Hydrogen
	Calcd. (%)	71.85	7.34
	Found (%)	71.65	7.31

[(2*S* 4*S*,6*S*)-6-(3-Benzoyloxypropyl)-2-phenyl[1,3]dioxan-4-yl]acetaldehyde

**31**



To a solution of the ester **33** (768 mg, 2.00 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 mL) at -95°C (N<sub>2</sub>(l)/acetone) was added diisobutylaluminium hydride (1M CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> solution, 2.8 mL, 2.8 mmol, 1.4 equiv) very slowly. The resulting solution was stirred for 1 hour at -95°C. 10-mL of AcOEt, 20 mL of a saturated aqueous Rochelle's salt solution and 20 mL of ether were then added and the mixture was stirred for 2 hours at rt. The aqueous phase was extracted with ether and the combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography with a gradient of ether in petroleum ether (10:90, 20:80, 30:70) to afford the aldehyde **31** (665 mg, 94%) as a yellow oil.

**<sup>1</sup>H NMR** (δ, ppm) 9.87 (s, 1H, *CH*-7), 7.44-7.51 (m, 2H, *H*-ar), 7.28-7.40 (m, 8H, *H*-ar), 5.56 (s, 1H, *CH*Ph), 4.52 (s, 2H, *CH*<sub>2</sub>Ph), 4.40 (dddd, *J* = 11.3, 7.5, 5.1, 2.5 Hz, 1H, *CH*-9), 3.82-3.92 (m, 1H, *CH*-11), 3.47-3.58 (m, 2H, *CH*<sub>2</sub>-14), 2.82 (ddd, *J* = 16.9, 7.3, 2.1 Hz, 1H, *CH*-8), 2.61 (ddd, *J* = 16.9, 5.1, 1.6 Hz, 1H, *CH*-8), 1.64-1.92 (m, 5H, *CH*-10, *CH*<sub>2</sub>-12, *CH*<sub>2</sub>-13), 1.48 (dt, *J* = 13.1, 11.1 Hz, 1H, *CH*-10).

**<sup>13</sup>C NMR** (δ, ppm) 200.5 (C-7), 138.5, 138.4, 128.6, 128.3, 128.1, 127.6, 127.5, 126.0 (C-ar), 100.6 (CHPh), 76.4 (C-11), 72.8 (CH<sub>2</sub>Ph), 71.8 (C-9), 70.0 (C-14), 49.4 (C-8), 36.6 (C-10), 32.4 (C-12), 25.3 (C-13).

**IR** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) 3034, 2950, 2859, 2733, 1724 (C=O), 1496, 1454, 1343, 1214, 1107, 1020, 938.

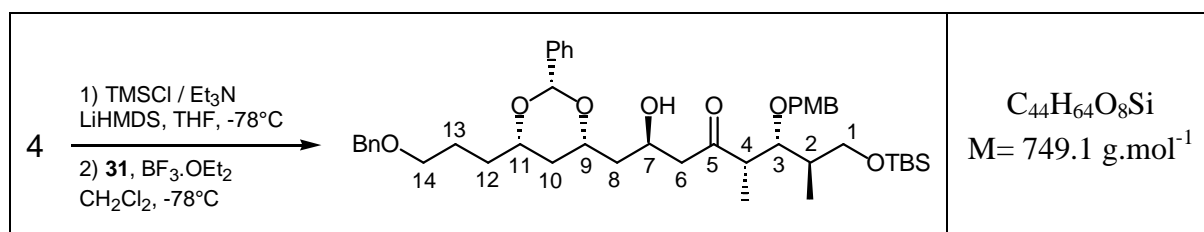
**MS** (DI, CI,  $\text{NH}_3$ ) 231, 249, 355 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), 372 ( $\text{M}+\text{NH}_4^+$ ).

**$[\alpha]^{25}_{\text{D}}$**  -3.2 ( $c$  2.0,  $\text{CHCl}_3$ )

<b>Analysis</b>	Element:	Carbon	Hydrogen
	Calcd. (%)	74.55	7.39
	Found (%)	74.29	7.37

## IV. Synthèse énantiosélective du fragment C1-C15

**(2*R*,5*S*,6*R*,7*R*)-1-[(2*S*,4*R*,6*S*)-6-(3-Benzoyloxypropyl)-2-phenyl[1,3]dioxan-4-yl]-8-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-hydroxy-6-(4-methoxybenzyloxy)-5,7-dimethyloctan-4-one** **42**



Reference: *Org. Lett.* **2003**, 5, 377-379. (silyl enol ether formation)

A solution of the methyl ketone **4** (790 mg, 2.0 mmol) in THF (45 mL) was cooled to  $-78^\circ\text{C}$  and treated with a mixture of  $\text{Et}_3\text{N}$  and TMSCl (1:1, 6 mL, 20 mmol, 10 equiv), stirred for 10 min and then treated with LiHMDS (1M THF solution, 6 mL, 6 mmol, 3 equiv). The orange solution was stirred for 1 hour, then quenched by a saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  solution and the mixture was warmed to rt. The aqueous phase was extracted with 1:1 petroleum ether/ether and the combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated *in vacuo*.  $^1\text{H}$  NMR analysis confirmed the structure of the silyl enol ether, which was used without purification.

To a solution of the silyl enol ether (770 mg, 1.7 mmol, 3.0 equiv) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) at  $-78^\circ\text{C}$  was added a solution of the aldehyde **31** (195 mg, 0.55 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 mL).  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (270  $\mu\text{L}$ , 2.2 mmol, 4.0 equiv) was then added dropwise and the reaction mixture was stirred for 2 hours at  $-78^\circ\text{C}$ . The reaction was quenched by the addition of  $\text{Et}_3\text{N}$  (1 mL) followed by a saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  solution and the mixture was warmed to rt. The aqueous phase was extracted with ether and the combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography with a gradient of ether in petroleum ether (10:90, 20:80, 30:70) to give 220 mg (0.47 mmol) of unreacted silyl enol ether, 170 mg (0.43 mmol) of the methyl ketone **4**, 385 mg (93%) of the aldol **42** and the C-7 epimer in a 82:18 ratio. The 2 diastereoisomers can be separated by further column chromatography.

Major diastereoisomer

**<sup>1</sup>H NMR** (δ, ppm) (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 7.49-7.54 (m, 2H, *H*-ar), 7.26-7.40 (m, 8H, *H*-ar), 7.23 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, *H*-ar (PMB)), 6.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, *H*-ar (PMB)), 5.54 (s, 1H, *CHPh*), 4.53 (s, 2H, *CH*<sub>2</sub>Ph (Bn)), 4.44 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, *CHPh* (PMB)), 4.37 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, *CHPh* (PMB)), 4.38-4.42 (m, 1H, *CH*-7), 4.10-4.19 (m, 1H, *CH*-9), 3.81-3.89 (m, 1H, *CH*-11), 3.81 (dd, *J* = 7.8, 3.9 Hz, 1H, *CH*-3), 3.79 (s, 3H, *OCH*<sub>3</sub>), 3.65 (dd, *J* = 9.8, 5.0 Hz, 1H, *CH*-1), 3.64 (dd, *J* = 9.8, 4.5 Hz, 1H, *CH*-1), 3.49-3.60 (m, 2H, *CH*<sub>2</sub>-14), 3.41 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H, *OH*), 2.74 (qd, *J* = 7.0, 3.9 Hz, 1H, *CH*-4), 2.66-2.71 (m, 2H, *CH*<sub>2</sub>-6), 1.74-1.94 (m, 3H, *CH*-2, *CH*<sub>2</sub>-12), 1.65-1.73 (m, 2H, *CH*<sub>2</sub>-8), 1.38-1.61 (m, 2H, *CH*<sub>2</sub>-10), 1.21-1.27 (m, 2H, *CH*<sub>2</sub>-13), 1.15 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, *CH*<sub>3</sub>-4), 0.93 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, *CH*<sub>3</sub>-2), 0.92 (s, 9H, SiC(*CH*<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.05 (s, 6H, Si(*CH*<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (δ, ppm) (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) 215.1 (C-5), 159.2, 138.9, 138.7, 130.8, 129.2, 128.5, 128.4, 128.1, 127.7, 127.6, 126.1, 113.8 (C-ar), 100.5 (*CHPh*), 80.5 (C-3), 76.6 (C-11), 73.8 (*CH*<sub>2</sub>Ph (PMB)), 73.5 (C-9), 72.9 (*CH*<sub>2</sub>Ph (Bn)), 70.2 (C-14), 64.7 (C-1), 64.3 (C-7), 55.3 (*OCH*<sub>3</sub>), 49.3 (C-4), 48.3 (C-6), 42.6 (C-8), 39.2 (C-2), 37.3 (C-10), 32.6 (C-12), 26.0 (SiC(*CH*<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.5 (C-13), 18.4 (SiC), 14.7 (*CH*<sub>3</sub>-2), 10.5 (*CH*<sub>3</sub>-4), -5.3, -5.4 (Si(*CH*<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**IR** (ν, cm<sup>-1</sup>, CDCl<sub>3</sub>) 3546, 3066, 3034, 2953, 2930, 2856, 1698 (C=O), 1613, 1587, 1514, 1455, 1361, 1342, 1250, 1172, 1100, 1028, 894.

**HRMS** (EI) Calcd. for C<sub>44</sub>H<sub>64</sub>O<sub>8</sub>Si: 748.43703 Found: 748.43778

**[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>** +3.3 (c 2.0, CHCl<sub>3</sub>)

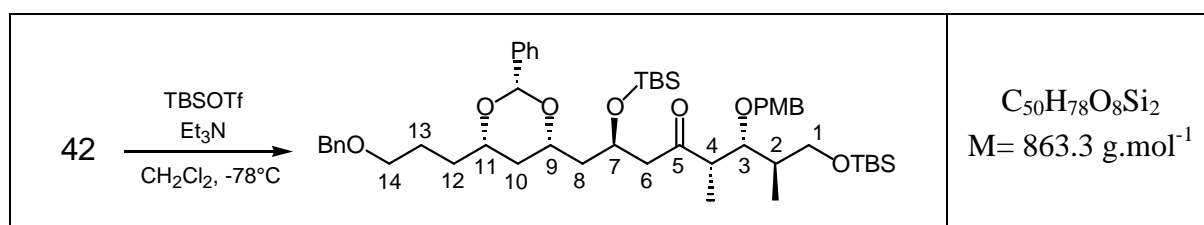
Analysis	Element:	Carbon	Hydrogen
	Calcd. (%)	70.55	8.61
	Found (%)	70.58	8.61

Minor diastereoisomer

**<sup>1</sup>H NMR** (δ, ppm) (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 7.48-7.53 (m, 2H, *H*-ar), 7.27-7.39 (m, 8H, *H*-ar), 7.22 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, *H*-ar (PMB)), 6.86 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, *H*-ar (PMB)), 5.52 (s, 1H, *CHPh*), 4.52 (s, 2H, *CH*<sub>2</sub>Ph (Bn)), 4.40-4.44 (m, 2H, *CH*<sub>2</sub>Ph (PMB)), 4.29-4.34 (m, 1H, *CH*-7), 4.13 (ddt, *J* = 7.7, 4.4, 2.5 Hz, 1H, *CH*-9), 3.80-3.85 (m, 2H, *CH*-3, *CH*-11), 3.79 (s, 3H, *OCH*<sub>3</sub>), 3.61-3.70 (m, 2H, *CH*<sub>2</sub>-1), 3.51-3.58 (m, 2H, *CH*<sub>2</sub>-14), 3.48 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, *OH*), 2.65-2.81 (m, 3H, *CH*-4, *CH*<sub>2</sub>-6), 1.58-1.86 (m, 8H, *CH*-2, *CH*<sub>2</sub>-8, *CH*-10, *CH*<sub>2</sub>-12, *CH*<sub>2</sub>-13), 1.47-1.50 (m, 1H, *CH*-10), 1.15 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, *CH*<sub>3</sub>-4), 0.94 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, *CH*<sub>3</sub>-2), 0.92 (s, 9H, SiC(*CH*<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.06 (s, 6H, Si(*CH*<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\delta$ , ppm) 214.0 (C-5), 159.2, 138.6, 138.5, 130.8, 129.3, 128.4, 128.2, 127.7, 127.6, 127.5, 126.0, 113.8 (C-ar), 100.6 (CHPh), 80.4 (C-3), 76.6 (C-11), 75.7 (C-9), 73.7 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$  (PMB)), 72.9 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$  (Bn)), 70.2 (C-14), 66.3 (C-7), 64.6 (C-1), 55.3 ( $\text{OCH}_3$ ), 49.6 (C-4), 48.2 (C-6), 42.1 (C-8), 39.2 (C-2), 36.9 (C-10), 32.6 (C-12), 26.0 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 25.4 (C-13), 18.4 ( $\text{SiC}$ ), 14.7 ( $\text{CH}_3$ -2), 10.5 ( $\text{CH}_3$ -4), -5.3, -5.4 ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ).

**(2*R*,5*S*,6*R*,7*R*)-1-[(2*S*,4*S*,6*S*)-6-(3-Benzoyloxypropyl)-2-phenyl[1,3]dioxan-4-yl]-2,8-bis-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-6-(4-methoxybenzyloxy)-5,7-dimethyloctan-4-one** **43**



To a solution of the alcohol **42** (750 mg, 1.0 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) at  $-78^\circ\text{C}$  were added dropwise  $\text{Et}_3\text{N}$  (430  $\mu\text{L}$ , 3.0 mmol, 3.0 equiv) and TBSOTf (460  $\mu\text{L}$ , 2.0 mmol, 2.0 equiv). The reaction mixture was stirred for 1 hour at  $-78^\circ\text{C}$  and was quenched by a saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution. The mixture was warmed to rt. The aqueous phase was extracted with ether and the combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography with a gradient of ether in petroleum ether (5:95, 10:90) to afford the product **43** (845 mg, 98%) as a colorless oil.

**$^1\text{H}$  NMR** ( $\delta$ , ppm) 7.50 (dd,  $J = 7.8, 1.6 \text{ Hz}$ , 2H, *H*-ar), 7.30-7.44 (m, 8H, *H*-ar), 7.26 (d,  $J = 8.6 \text{ Hz}$ , 2H, *H*-ar (PMB)), 6.89 (d,  $J = 8.7 \text{ Hz}$ , 2H, *H*-ar (PMB)), 5.46 (s, 1H, *CH*Ph), 4.52 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$  (Bn)), 4.47-4.51 (m, 1H, *CH*-7), 4.40 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$  (PMB)), 3.95 (ddt,  $J = 11.5, 9.2, 2.2 \text{ Hz}$ , 1H, *CH*-9), 3.82 (dd,  $J = 7.9, 3.7 \text{ Hz}$ , 1H, *CH*-3), 3.80-3.84 (m, 1H, *CH*-11), 3.78 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.64-3.67 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ -1), 3.50-3.54 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ -14), 2.75 (d,  $J = 5.8 \text{ Hz}$ , 2H,  $\text{CH}_2$ -6), 2.70 (qd,  $J = 7.0, 3.7 \text{ Hz}$ , 1H, *CH*-4), 1.53-1.89 (m, 8H, *CH*-2,  $\text{CH}_2$ -8, *CH*-10,  $\text{CH}_2$ -12,  $\text{CH}_2$ -13), 1.41-1.49 (m, 1H, *CH*-10), 1.12 (d,  $J = 7.0 \text{ Hz}$ , 3H,  $\text{CH}_3$ -4), 0.92 (d,  $J = 7.0 \text{ Hz}$ , 3H,  $\text{CH}_3$ -2), 0.92, 0.89 (s, 18H,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.09, 0.06, 0.05 (s, 12H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ).

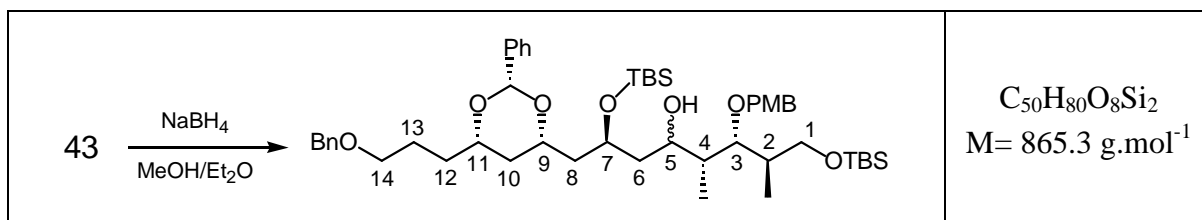
**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\delta$ , ppm) 211.5 (C-5), 159.1, 139.0, 138.7, 130.9, 129.3, 128.5, 128.4, 128.1, 127.7, 127.5, 126.1, 113.8 (C-ar), 100.4 (CHPh), 80.2 (C-3), 76.7 (C-11), 73.8 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$  (PMB)), 73.1 (C-9), 72.9 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$  (Bn)), 70.2 (C-14), 65.3 (C-7), 64.6 (C-1), 55.3 ( $\text{OCH}_3$ ), 50.0 (C-6), 49.7 (C-4), 44.2 (C-8), 39.2 (C-2), 37.5 (C-10), 32.6 (C-12), 26.0, 25.9 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 25.5 (C-13), 18.3, 18.0 (SiC), 14.9 ( $\text{CH}_3$ -2), 10.2 ( $\text{CH}_3$ -4), -4.3, -4.7, -5.3 ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ).

**IR** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) 2955, 2857, 1707 (C=O), 1612, 1514, 1250, 1091, 1029.

**HRMS** (EI) Calcd. for  $\text{C}_{50}\text{H}_{78}\text{O}_8\text{Si}_2$ : 862.52351 Found: 862.52428

**$[\alpha]_D^{25}$**  +23.1 ( $c$  2.0,  $\text{CHCl}_3$ )

<b>Analysis</b>	Element:	Carbon	Hydrogen
	Calcd. (%)	69.56	9.11
	Found (%)	69.33	9.11

**(2*S*,5*R*,6*R*,7*R*)-1-[(2*S*,4*S*,6*S*)-6-(3-Benzyloxypropyl)-2-phenyl[1,3]dioxan-4-yl]-2,8-bis-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-6-(4-methoxybenzyloxy)-5,7-dimethyloctan-4-ol****44**

To a solution of the ketone **43** (395 mg, 0.46 mmol) in methanol/ether (1:1, 5 mL) at 0°C was added NaBH<sub>4</sub> (35 mg, 0.92 mmol, 2.0 equiv). The reaction mixture was stirred overnight at rt and was quenched by a saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution. The aqueous phase was extracted with ether and the combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography with a gradient of ether in petroleum ether (5:95, 10:90, 15:85) to afford the alcohol **44** (390 mg, 99%) in a 7:3 ratio of the 2 epimers at C-5.

Major diastereoisomer

**<sup>1</sup>H NMR** (δ, ppm) 7.50 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 2H, *H*-ar), 7.29-7.36 (m, 8H, *H*-ar), 7.26 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, *H*-ar (PMB)), 6.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, *H*-ar (PMB)), 5.48 (s, 1H, *CH*Ph), 4.61 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, *CH*Ph (PMB)), 4.52 (s, 2H, *CH*<sub>2</sub>Ph (Bn)), 4.48 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, *CH*Ph (PMB)), 4.23-4.29 (m, 1H, *CH*-7), 4.06 (dt, *J* = 9.8, 2.6 Hz, 1H, *CH*-5), 3.91-3.98 (m, 1H, *CH*-9), 3.79-3.83 (m, 1H, *CH*-11), 3.79 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.74 (dd, *J* = 9.8, 5.2 Hz, 1H, *CH*-1), 3.64 (dd, *J* = 9.9, 3.8 Hz, 1H, *CH*-1), 3.48-3.55 (m, 3H, *CH*-3, *CH*<sub>2</sub>-14), 1.28-1.98 (m, 12H, *CH*-2, *CH*-4, *CH*<sub>2</sub>-6, *CH*<sub>2</sub>-8, *CH*<sub>2</sub>-10, *CH*<sub>2</sub>-12, *CH*<sub>2</sub>-13), 0.97 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, *CH*<sub>3</sub>-4), 0.93 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, *CH*<sub>3</sub>-2), 0.93, 0.92 (s, 18H, SiC(*CH*<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.15, 0.11, 0.07 (s, 12H, Si(*CH*<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (δ, ppm) 159.2, 139.0, 138.6, 130.9, 129.2, 128.5, 128.4, 128.1, 127.7, 127.5, 126.1, 113.9 (C-ar), 100.3 (CHPh), 83.8 (C-3), 76.6 (C-11), 73.6 (CH<sub>2</sub>Ph (PMB)), 73.1 (C-9), 72.9 (CH<sub>2</sub>Ph (Bn)), 71.2 (C-5), 70.2 (C-14), 67.1 (C-7), 64.7 (C-1), 55.3 (OCH<sub>3</sub>), 43.9 (C-8), 42.4 (C-6), 40.2 (C-4), 38.5 (C-2), 38.0 (C-10), 32.6 (C-12), 26.0 (SiC(*CH*<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.5 (C-13), 18.3, 18.1 (SiC), 14.5 (CH<sub>3</sub>-2), 7.7 (CH<sub>3</sub>-4), -4.3, -4.5, -5.3 (Si(*CH*<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).



**IR** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) 3690, 3490 (OH), 2954, 2857, 1612, 1514, 1471, 1250, 1086, 1028, 945, 930.

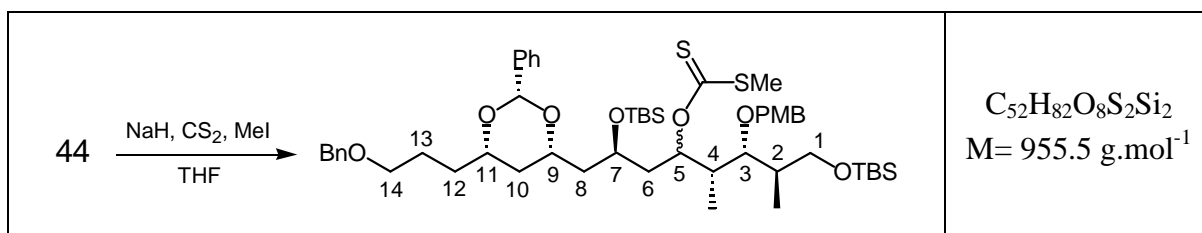
**HRMS** (EI) Calcd. for  $\text{C}_{50}\text{H}_{80}\text{O}_8\text{Si}_2$ : 864.53916 Found: 864.53692

Minor diastereoisomer

**$^1\text{H}$  NMR** ( $\delta$ , ppm) 7.50 (dd,  $J = 7.7, 1.7$  Hz, 2H, **H**-ar), 7.29-7.37 (m, 8H, **H**-ar), 7.27 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, **H**-ar (PMB)), 6.87 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, **H**-ar (PMB)), 5.48 (s, 1H, **CH**Ph), 4.55 (d,  $J = 2.4$  Hz, 2H, **CH**<sub>2</sub>Ph (PMB)), 4.53 (s, 2H, **CH**<sub>2</sub>Ph (Bn)), 4.23 (dq,  $J = 6.8, 5.3$  Hz, 1H, **CH**-7), 3.97 (ddt,  $J = 8.0, 5.2, 2.5$  Hz, 1H, **CH**-9), 3.77-3.84 (m, 2H, **CH**-3, **CH**-11), 3.78 (s, 3H, **OCH**<sub>3</sub>), 3.63-3.70 (m, 3H, **CH**<sub>2</sub>-1, **CH**-5), 3.49-3.58 (m, 2H, **CH**<sub>2</sub>-14), 2.93 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H, **OH**), 1.29-1.91 (m, 12H, **CH**-2, **CH**-4, **CH**<sub>2</sub>-6, **CH**<sub>2</sub>-8, **CH**<sub>2</sub>-10, **CH**<sub>2</sub>-12, **CH**<sub>2</sub>-13), 0.93, 0.92 (s, 18H, **SiC(CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.88 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H, **CH**<sub>3</sub>-2), 0.87 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H, **CH**<sub>3</sub>-4), 0.12, 0.06 (s, 12H, **Si(CH**<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\delta$ , ppm) 159.1, 138.9, 138.6, 131.5, 129.2, 128.5, 128.4, 128.1, 127.7, 127.6, 126.1, 113.8 (**C**-ar), 100.4 (**CH**Ph), 79.0 (**C**-3), 76.6 (**C**-11), 73.5 (**CH**<sub>2</sub>Ph (PMB)), 73.4 (**C**-9), 72.9 (**CH**<sub>2</sub>Ph (Bn)), 71.7 (**C**-5), 70.2 (**C**-14), 68.7 (**C**-7), 65.2 (**C**-1), 55.3 (**OCH**<sub>3</sub>), 44.4 (**C**-8), 43.4 (**C**-6), 40.8 (**C**-4), 38.7 (**C**-2), 37.7 (**C**-10), 32.6 (**C**-12), 26.0, 25.9 (**SiC(CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.5 (**C**-13), 18.4, 18.0 (**SiC**), 14.4 (**CH**<sub>3</sub>-2), 10.4 (**CH**<sub>3</sub>-4), -4.2, -4.4, -5.3, -5.4 (**Si(CH**<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**Methyl [(2*R*,3*R*,4*R*)-1-[(*R*)-3-[(2*S*,4*S*,6*S*)-6-(3-benzyloxypropyl)-2-phenyl[1,3]dioxan-4-yl]-2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)propyl]-5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-3-(4-methoxybenzyloxy)-2,4-dimethylpentyl] dithiocarbonate**

**45**

To a suspension of NaH (50% dispersion in mineral oil, 120 mg, 2.5 mmol, 5.0 equiv) washed twice with petroleum ether and dried under argon in THF (2 mL) at 0°C was added a solution of alcohol **44** (429 mg, 0.50 mmol) in THF (2 mL) and carbon disulfide (900  $\mu$ L, 15 mmol, 30 equiv). The reaction mixture was heated at reflux for 2 hours. The reaction was then cooled to rt before methyl iodide (3.7 mL, 60 mmol, 130 equiv) was slowly added by syringe. After having been refluxed for 3 hours, the reaction mixture was cooled to rt. The mixture was partitioned between 5 mL of  $CH_2Cl_2$  and 10 mL of  $H_2O$  and the solution was extracted with  $CH_2Cl_2$ . The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous  $MgSO_4$ , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography with a gradient of ether in petroleum ether (10:90, 20:80, 30:70) to afford the xanthate **45** (434 mg, 91%) as a colorless oil.

#### Major diastereoisomer

**$^1H$  NMR** ( $\delta$ , ppm) 7.50 (dd,  $J = 7.7, 1.6$  Hz, 2H, *H*-ar), 7.28-7.38 (m, 8H, *H*-ar), 7.27 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, *H*-ar (PMB)), 6.87 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, *H*-ar (PMB)), 5.82 (dt,  $J = 8.0, 4.6$  Hz, 1H, *CH*-5), 5.45 (s, 1H, *CH*Ph), 4.53 (s, 2H, *CH*<sub>2</sub>Ph (Bn)), 4.50 (q,  $J = 10.8$  Hz, 2H, *CH*<sub>2</sub>Ph (PMB)), 4.01-4.09 (m, 1H, *CH*-7), 3.92 (tt,  $J = 8.9, 2.5$  Hz, 1H, *CH*-9), 3.78-3.81 (m, 1H, *CH*-11), 3.79 (s, 3H, *OCH*<sub>3</sub>), 3.50-3.57 (m, 4H, *CH*<sub>2</sub>-1, *CH*<sub>2</sub>-14), 3.42 (dd,  $J = 7.2, 2.3$  Hz, 1H, *CH*-3), 2.50 (s, 3H, *SCH*<sub>3</sub>), 2.28-2.31 (m, 1H, *CH*-4), 1.98-2.02 (m, 2H, *CH*<sub>2</sub>-6), 1.39-1.90 (m, 9H, *CH*-2, *CH*<sub>2</sub>-8, *CH*<sub>2</sub>-10, *CH*<sub>2</sub>-12, *CH*<sub>2</sub>-13), 1.03 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H, *CH*<sub>3</sub>-4), 0.93 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H, *CH*<sub>3</sub>-2), 0.91, 0.90 (s, 18H, *Si*(*CH*<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.09, 0.08, 0.06 (s, 12H, *Si*(*CH*<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\delta$ , ppm) 215.3 (C-S), 158.9, 139.0, 138.6, 131.3, 129.2, 129.0, 128.4, 128.1, 128.0, 127.7, 127.6, 113.7 (C-ar), 100.3 (CHPh), 84.9 (C-5), 79.9 (C-3), 76.6 (C-11), 73.2 (C-9), 72.9 (CH<sub>2</sub>Ph (Bn)), 72.8 (CH<sub>2</sub>Ph (PMB)), 70.2 (C-14), 66.3 (C-7), 64.8 (C-1), 55.3 (OCH<sub>3</sub>), 44.4 (C-8), 39.5 (C-6), 39.1 (C-2), 37.6 (C-4), 37.5 (C-10), 32.6 (C-12), 26.0 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.5 (C-13), 18.9 (SCH<sub>3</sub>), 18.4, 18.1 (SiC), 14.2 (CH<sub>3</sub>-2), 10.2 (CH<sub>3</sub>-4), -4.0, -4.3, -5.3 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**IR** ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup>, CDCl<sub>3</sub>) 2955, 2857, 1612, 1514, 1470, 1249, 1219 (C=S), 1052, 949.

**HRMS** (EI) Calcd. for C<sub>52</sub>H<sub>82</sub>O<sub>8</sub>S<sub>2</sub>Si<sub>2</sub>: 954.49896 Found: 954.49514

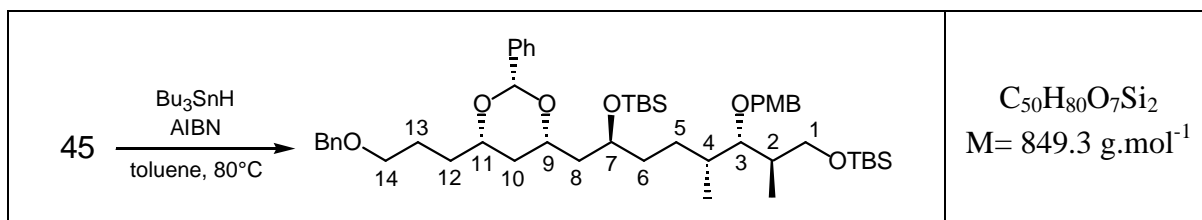
Minor diastereoisomer

**$^1\text{H}$  NMR** ( $\delta$ , ppm) 7.49 (dd,  $J$  = 7.6, 1.8 Hz, 2H, **H**-ar), 7.29-7.38 (m, 8H, **H**-ar), 7.26 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H, **H**-ar (PMB)), 6.86 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H, **H**-ar (PMB)), 5.78 (ddd,  $J$  = 8.8, 6.6, 2.2 Hz, 1H, **CH**-5), 5.45 (s, 1H, **CH**Ph), 4.52 (s, 2H, **CH**<sub>2</sub>Ph (Bn)), 4.47 (s, 2H, **CH**<sub>2</sub>Ph (PMB)), 4.13-4.19 (m, 1H, **CH**-7), 3.91-3.98 (m, 1H, **CH**-9), 3.78-3.81 (m, 1H, **CH**-11), 3.79 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.67 (dq,  $J$  = 9.7, 4.6 Hz, 2H, **CH**<sub>2</sub>-1), 3.49-3.56 (m, 2H, **CH**<sub>2</sub>-14), 3.44 (dd,  $J$  = 7.8, 2.2 Hz, 1H, **CH**-3), 2.51 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>), 2.21-2.27 (m, 1H, **CH**-4), 2.05-2.10 (m, 2H, **CH**<sub>2</sub>-6), 1.20-1.95 (m, 9H, **CH**-2, **CH**<sub>2</sub>-8, **CH**<sub>2</sub>-10, **CH**<sub>2</sub>-12, **CH**<sub>2</sub>-13), 0.98 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H, **CH**<sub>3</sub>-4), 0.92 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H, **CH**<sub>3</sub>-2), 0.90, 0.88 (s, 18H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.08, 0.05, 0.03 (s, 12H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\delta$ , ppm) 215.0 (C-S), 159.0, 139.1, 138.6, 131.3, 129.2, 128.4, 128.3, 128.0, 127.7, 127.6, 126.2, 113.7 (C-ar), 100.1 (CHPh), 84.0 (C-5), 79.4 (C-3), 76.7 (C-11), 73.4 (CH<sub>2</sub>Ph (PMB)), 72.9 (CH<sub>2</sub>Ph (Bn)), 72.6 (C-9), 70.2 (C-14), 64.9 (C-7), 64.6 (C-1), 55.3 (OCH<sub>3</sub>), 43.7 (C-8), 39.4 (C-6), 38.8 (C-2), 37.8 (C-4), 37.6 (C-10), 32.6 (C-12), 26.0, 25.9 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.5 (C-13), 18.9 (SCH<sub>3</sub>), 18.3, 18.0 (SiC), 14.4 (CH<sub>3</sub>-2), 9.7 (CH<sub>3</sub>-4), -4.2, -4.7 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**(2*S*,4*S*,6*S*)-4-(3-Benzoyloxypropyl)-6-[(2*S*,5*R*,6*S*,7*R*)-2,8-bis-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-6-(4-methoxybenzyloxy)-5,7-dimethyloctyl]-2-phenyl[1,3]dioxane**

**46**



A solution of xanthate **45** (525 mg, 0.55 mmol) and tributyltin hydride (440  $\mu\text{L}$ , 1.7 mmol, 3.0 equiv) in toluene (5 mL) was degassed (vacuum/argon twice then reflux for 10 min). A catalytic amount of 2,2-azobisisobutyronitrile (~10 mg) was added and the reaction mixture was heated at 80°C for 40 min. After cooling, the solvents were evaporated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography with a gradient of ether in petroleum ether (5:95, 10:90) to afford the product **46** (430 mg, 92%).

**$^1\text{H}$  NMR** ( $\delta$ , ppm) (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 7.53 (dd,  $J = 7.8, 1.4$  Hz, 2H, *H*-ar), 7.29-7.38 (m, 8H, *H*-ar), 7.28 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, *H*-ar (PMB)), 6.87 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, *H*-ar (PMB)), 5.50 (s, 1H, *CH*Ph), 4.54 (s, 2H, *CH*<sub>2</sub>Ph (Bn)), 4.52 (d,  $J = 3.0$  Hz, 2H, *CH*<sub>2</sub>Ph (PMB)), 3.99-4.09 (m, 2H, *CH*-7, *CH*-9), 3.80-3.87 (m, 1H, *CH*-11), 3.80 (s, 3H, *OCH*<sub>3</sub>), 3.73 (dd,  $J = 9.6, 5.3$  Hz, 1H, *CH*-1), 3.65 (dd,  $J = 9.6, 3.2$  Hz, 1H, *CH*-1), 3.51-3.58 (m, 2H, *CH*<sub>2</sub>-14), 3.29 (dd,  $J = 8.7, 2.3$  Hz, 1H, *CH*-3), 1.30-1.91 (m, 14H, *CH*-2, *CH*-4, *CH*<sub>2</sub>-5, *CH*<sub>2</sub>-6, *CH*<sub>2</sub>-8, *CH*<sub>2</sub>-10, *CH*<sub>2</sub>-12, *CH*<sub>2</sub>-13), 0.89-0.94 (m, 24H, *SiC*(*CH*<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, *CH*<sub>3</sub>-2, *CH*<sub>3</sub>-4), 0.10, 0.09, 0.07 (s, 12H, *Si*(*CH*<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\delta$ , ppm) (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) 158.9, 139.0, 138.5, 131.5, 129.1, 128.4, 128.3, 128.1, 127.6, 127.5, 126.0, 113.7 (*C*-ar), 100.2 (*CH*Ph), 83.6 (*C*-3), 76.6 (*C*-11), 74.5 (*CH*<sub>2</sub>Ph (PMB)), 73.1 (*C*-9), 72.8 (*CH*<sub>2</sub>Ph (Bn)), 70.2 (*C*-14), 67.9 (*C*-7), 65.0 (*C*-1), 55.2 (*OCH*<sub>3</sub>), 43.3 (*C*-6), 38.6 (*C*-2), 37.6 (*C*-10), 36.3 (*C*-8), 35.6 (*C*-4), 32.6 (*C*-12), 29.7 (*C*-5), 26.0 (*SiC*(*CH*<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.4 (*C*-13), 18.3, 18.1 (*SiC*), 14.7 (*CH*<sub>3</sub>-2), 13.5 (*CH*<sub>3</sub>-4), -4.1, -4.6, -5.3 (*Si*(*CH*<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

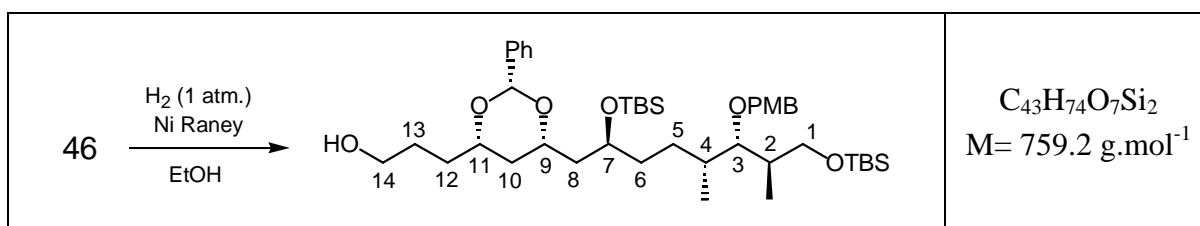
**IR** ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup>, CDCl<sub>3</sub>) 3691, 2955, 2857, 1612, 1514, 1456, 1249, 1086, 1028, 946.

**HRMS** (EI) Calcd. for C<sub>50</sub>H<sub>80</sub>O<sub>7</sub>Si<sub>2</sub>: 848.54426 Found: 848.54297

$[\alpha]_D^{25}$  +15.9 (c 2.0,  $\text{CHCl}_3$ )

Analysis	Element:	Carbon	Hydrogen
	Calcd. (%)	70.71	9.49
	Found (%)	70.27	9.71

**3-[(2*S*,4*S*,6*S*)-6-[(2*S*,5*R*,6*S*,7*R*)-2,8-Bis-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-6-(4-methoxybenzyloxy)-5,7-dimethyloctyl]-2-phenyl[1,3]dioxan-4-yl]propan-1-ol** **47**



A solution of benzyl ether **46** (85 mg, 0.1 mmol) and an excess of Raney nickel in absolute ethanol (1 mL) was stirred at rt under 1 atmosphere of  $\text{H}_2$ . After the reaction was complete, the catalyst was removed by filtration and the solution concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/ether 50:50) to afford the corresponding debenzylated alcohol **47** (66 mg, 86%).

$^1\text{H NMR}$  ( $\delta$ , ppm) (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 7.50 (dd,  $J = 7.8, 1.5$  Hz, 2H, *H*-ar), 7.30-7.37 (m, 3H, *H*-ar), 7.26 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, *H*-ar (PMB)), 6.86 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, *H*-ar (PMB)), 5.51 (s, 1H, *CH*Ph), 4.53 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H, *CH*Ph(PMB)), 4.49 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H, *CH*Ph(PMB)), 3.99-4.07 (m, 2H, *CH*-7, *CH*-9), 3.82-3.88 (m, 1H, *CH*-11), 3.81 (s, 3H, *OCH*<sub>3</sub>), 3.65-3.70 (m, 3H, *CH*-1, *CH*<sub>2</sub>-14), 3.63 (dd,  $J = 9.6, 3.2$  Hz, 1H, *CH*-1), 3.27 (dd,  $J = 8.7, 2.5$  Hz, 1H, *CH*-3), 1.25-1.83 (m, 14H, *CH*-2, *CH*-4, *CH*<sub>2</sub>-5, *CH*<sub>2</sub>-6, *CH*<sub>2</sub>-8, *CH*<sub>2</sub>-10, *CH*<sub>2</sub>-12, *CH*<sub>2</sub>-13), 0.89-0.93 (m, 24H, *SiC*(*CH*<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, *CH*<sub>3</sub>-2, *CH*<sub>3</sub>-4), 0.11, 0.10, 0.09 (s, 12H, *Si*(*CH*<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

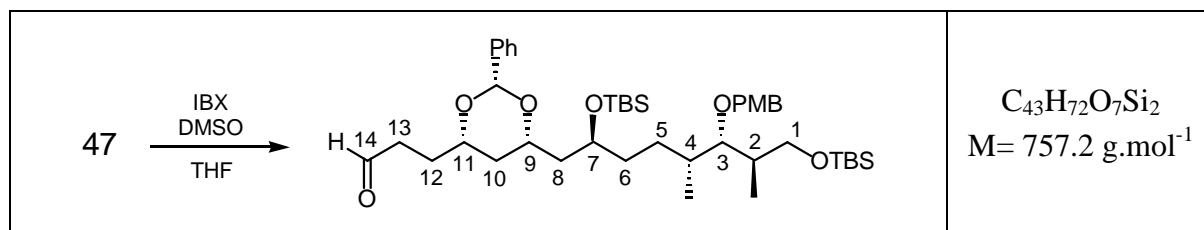
**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\delta$ , ppm) 159.0, 138.8, 131.6, 129.1, 128.6, 128.2, 126.0, 113.7 (C-ar), 100.5 (CHPh), 83.7 (C-3), 76.7 (C-11), 74.5 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$  (PMB)), 73.2 (C-9), 67.9 (C-7), 65.0 (C-1), 62.9 (C-14), 55.3 ( $\text{OCH}_3$ ), 43.3 (C-6), 38.6 (C-2), 37.6 (C-10), 36.4 (C-8), 35.6 (C-4), 32.6 (C-12), 29.6 (C-5), 28.8 (C-13), 26.0 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 18.4, 18.1 ( $\text{SiC}$ ), 14.8 ( $\text{CH}_3$ -2), 13.5 ( $\text{CH}_3$ -4), -4.1, -4.5, -5.3, -5.4 ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ).

**IR** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) 3690, 3620, 2955, 2858, 1610, 1512, 1465, 1250, 1065, 1032, 940.

**HRMS** (EI) Calcd. for  $\text{C}_{43}\text{H}_{74}\text{O}_7\text{Si}_2$ : 758.49731 Found: 758.49774

**$[\alpha]_D^{25}$**  +20.1 ( $c$  1.5,  $\text{CHCl}_3$ )

**3-[(2*S*,4*S*,6*S*)-6-[(2*S*,5*R*,6*S*,7*R*)-2,8-Bis-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-6-(4-methoxybenzyloxy)-5,7-dimethyloctyl]-2-phenyl[1,3]dioxan-4-yl]propionaldehyde** **48**



To a stirred solution of 2-iodoxybenzoic acid (92 mg, 0.32 mmol, 2.0 equiv) in DMSO (2 mL) was added a solution of the alcohol **47** (124 mg, 0.16 mmol) in THF (2 mL) at rt. After the solution had been stirred overnight, 10 mL of water and 10 mL of ether were added. The mixture was stirred for 2 hours to form a white precipitate, which was then filtered. The aqueous phase was extracted with ether. The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ether 80:20) to afford the aldehyde **48** (115 mg, 93%) as a pale yellow oil.

**$^1\text{H}$  NMR** ( $\delta$ , ppm) 9.82 (t,  $J = 1.4$  Hz, 1H, **CH**-14), 7.48 (dd,  $J = 7.8, 1.5$  Hz, 2H, **H**-ar), 7.30-7.38 (m, 3H, **H**-ar), 7.26 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, **H**-ar (PMB)), 6.86 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, **H**-ar (PMB)), 5.48 (s, 1H, **CHPh**), 4.52 (d,  $J = 10.7$  Hz, 1H, **CHPh**(PMB)), 4.49 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H, **CHPh**(PMB)), 3.98-4.08 (m, 2H, **CH**-7, **CH**-9), 3.82-3.89 (m, 1H, **CH**-11), 3.80 (s, 3H, **OCH**<sub>3</sub>), 3.72 (dd,  $J = 9.6, 5.2$  Hz, 1H, **CH**-1), 3.63 (dd,  $J = 9.6, 3.2$  Hz, 1H, **CH**-1), 3.27 (dd,  $J = 8.7, 2.3$  Hz, 1H, **CH**-3), 2.67 (ddt,  $J = 6.9, 2.6, 1.4$  Hz, 2H, **CH**<sub>2</sub>-13), 1.92-1.97 (m, 2H, **CH**<sub>2</sub>-12), 1.77-1.83 (m, 1H, **CH**-2), 1.30-1.70 (m, 9H, **CH**-4, **CH**<sub>2</sub>-5, **CH**<sub>2</sub>-6, **CH**<sub>2</sub>-8, **CH**<sub>2</sub>-10), 0.93, 0.92 (s, 18H, **SiC**(**CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.90 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H, **CH**<sub>3</sub>-2), 0.89 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H, **CH**<sub>3</sub>-4), 0.07, 0.06, 0.05 (s, 12H, **Si**(**CH**<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\delta$ , ppm) 202.3 (C-14), 159.0, 138.8, 131.6, 129.1, 128.6, 128.2, 126.0, 113.7 (C-ar), 100.3 (CHPh), 83.6 (C-3), 75.8 (C-11), 74.6 (CH<sub>2</sub>Ph (PMB)), 73.0 (C-9), 67.9 (C-7), 65.0 (C-1), 55.3 (OCH<sub>3</sub>), 43.3 (C-6), 39.9 (C-13), 38.6 (C-2), 37.5 (C-10), 36.4 (C-8), 35.6 (C-4), 29.6 (C-5), 28.4 (C-12), 26.0 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.4, 18.1 (SiC), 14.8 (CH<sub>3</sub>-2), 13.5 (CH<sub>3</sub>-4), -4.1, -4.5, -5.3, -5.4 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

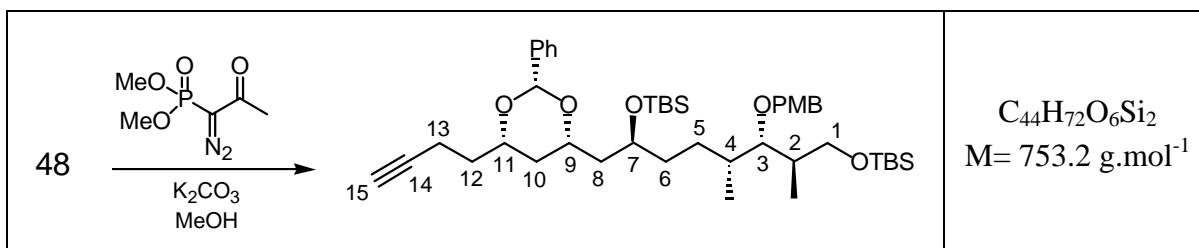
**IR** ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup>, CDCl<sub>3</sub>) 2953, 2858, 1723 (C=O), 1609, 1512, 1465, 1250, 1067, 1029, 937.

**HRMS** (m/z, EI) Calcd. for C<sub>43</sub>H<sub>72</sub>O<sub>7</sub>Si<sub>2</sub>: 756.48166 Found: 756.48254

**[ $\alpha$ ]<sup>25</sup><sub>D</sub>** +16.5 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

**(2*S*,4*S*,6*S*)-4-[(2*S*,5*R*,6*S*,7*R*)-2,8-Bis-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-6-(4-methoxybenzyloxy)-5,7-dimethyloctyl]-6-but-3-ynyl-2-phenyl[1,3]dioxane**

52



To a solution of aldehyde **48** (69 mg, 0.09 mmol) in methanol (1 mL) at 0°C was added K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (38 mg, 0.27 mmol, 3 equiv) and dimethyl-1-diazo-2-oxopropylphosphonate (35 mg, 0.18 mmol, 2.0 equiv) in methanol (1 mL). The suspension was stirred at rt overnight. The solution was then diluted with ether and quenched by H<sub>2</sub>O and a saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution. The aqueous phase was extracted with ether and the combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (ether/petroleum ether 10:90) to afford the alkyne **52** (63 mg, 93%) as a colorless oil.

**<sup>1</sup>H NMR** (δ, ppm) (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 7.52 (dd, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 2H, *H*-ar), 7.30-7.38 (m, 3H, *H*-ar), 7.26 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, *H*-ar (PMB)), 6.86 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, *H*-ar (PMB)), 5.52 (s, 1H, *CH*Ph), 4.53 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, *CH*Ph(PMB)), 4.49 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, *CH*Ph(PMB)), 3.96-4.08 (m, 3H, *CH*-7, *CH*-9, *CH*-11), 3.80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.72 (dd, *J* = 9.6, 5.2 Hz, 1H, *CH*-1), 3.63 (dd, *J* = 9.6, 3.2 Hz, 1H, *CH*-1), 3.27 (dd, *J* = 8.7, 2.4 Hz, 1H, *CH*-3), 2.42 (ddd, *J* = 8.0, 5.3, 2.3 Hz, 2H, *CH*<sub>2</sub>-13), 1.98 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H, *CH*-15), 1.68-1.90 (m, 4H, *CH*-2, *CH*-6, *CH*<sub>2</sub>-12), 1.31-1.58 (m, 8H, *CH*-4, *CH*<sub>2</sub>-5, *CH*-6, *CH*<sub>2</sub>-8, *CH*<sub>2</sub>-10), 0.93, 0.92 (s, 18H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.90 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, *CH*<sub>3</sub>-2), 0.89 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, *CH*<sub>3</sub>-4), 0.08, 0.06 (s, 12H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (δ, ppm) (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) 159.0, 138.9, 131.6, 129.2, 128.5, 128.2, 126.0, 113.7 (C-ar), 100.3 (CHPh), 84.1 (C-14), 83.6 (C-3), 75.2 (C-11), 74.6 (CH<sub>2</sub>Ph (PMB)), 73.1 (C-9), 68.5 (C-15), 67.9 (C-7), 65.0 (C-1), 55.3 (OCH<sub>3</sub>), 43.3 (C-6), 38.6 (C-2), 37.4 (C-10), 36.4 (C-8), 35.6 (C-4), 34.7 (C-12), 29.6 (C-5), 26.0 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.4, 18.2 (SiC), 14.8 (CH<sub>3</sub>-2), 14.4 (C-13), 13.5 (CH<sub>3</sub>-4), -4.1, -4.5, -5.3, -5.4 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**IR** (ν, cm<sup>-1</sup>, CDCl<sub>3</sub>) 3306 (≡C-H), 2953, 2858, 2250 (C≡C), 1612, 1512, 1464, 1250, 1095, 1030.

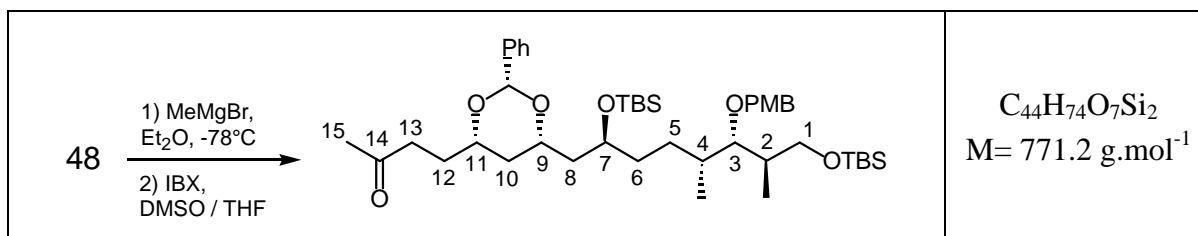
**HRMS** (EI) Calcd. for C<sub>44</sub>H<sub>72</sub>O<sub>6</sub>Si<sub>2</sub>: 752.48675 Found: 752.48694

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> +9.9 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>)



**4-[(2*S*,4*S*,6*S*)-6-[(2*S*,5*R*,6*S*,7*R*)-2,8-Bis-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-6-(4-methoxybenzyloxy)-5,7-dimethyloctyl]-2-phenyl[1,3]dioxan-4-yl]butan-2-one**

61



To a solution of aldehyde **48** (256 mg, 0.34 mmol) in ether (2 mL) at -78°C was added methylmagnesium bromide (3 M Et<sub>2</sub>O solution, 170 μL, 0.5 mmol, 1.5 equiv). The resulting mixture was stirred at -78°C for 1 hour and at 0°C for 1 hour, quenched with a saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution and extracted with ether. The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/ether 75:25) to afford the corresponding alcohol.

To a stirred solution of 2-iodoxybenzoic acid (280 mg, 1.0 mmol) in DMSO (6 mL) was added a solution of the alcohol in THF (3 mL) at rt. After the solution had been stirred overnight, 10 mL of water and 10 mL of ether were added. The mixture was stirred for 2 hours to form a white precipitate, which was then filtered. The aqueous phase was extracted with ether. The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ether 80:20) to afford the ketone **61** (210 mg, 80% for 2 steps) as a pale yellow oil.

<sup>1</sup>H NMR (δ, ppm) (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 7.49 (dd, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 2H, *H*-ar), 7.30-7.38 (m, 3H, *H*-ar), 7.26 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, *H*-ar (PMB)), 6.86 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, *H*-ar (PMB)), 5.47 (s, 1H, *CH*Ph), 4.52 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, *CH*Ph(PMB)), 4.49 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, *CH*Ph(PMB)), 3.95-4.07 (m, 2H, *CH*-7, *CH*-9), 3.84-3.87 (m, 1H, *CH*-11), 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.71 (dd, *J* = 9.6, 5.3 Hz, 1H, *CH*-1), 3.63 (dd, *J* = 9.6, 3.2 Hz, 1H, *CH*-1), 3.26 (dd, *J* = 8.6, 2.5 Hz, 1H, *CH*-3), 2.66 (dt, *J* = 7.1, 5.8 Hz, 2H, *CH*<sub>2</sub>-13), 2.17 (s, 3H, *CH*<sub>3</sub>-15), 1.77-1.96 (m, 3H, *CH*-2, *CH*<sub>2</sub>-12), 1.27-1.70 (m, 9H, *CH*-4, *CH*<sub>2</sub>-5, *CH*<sub>2</sub>-6, *CH*<sub>2</sub>-8, *CH*<sub>2</sub>-10), 0.92-0.96 (m, 24H, SiC(*CH*<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, *CH*<sub>3</sub>-2, *CH*<sub>3</sub>-4), 0.11, 0.10, 0.09 (s, 12H, Si(*CH*<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\delta$ , ppm) (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) 208.7 (C-14), 159.0, 139.0, 131.6, 129.1, 128.5, 128.2, 126.0, 113.7 (C-ar), 100.3 (CHPh), 83.7 (C-3), 75.8 (C-11), 74.5 (CH<sub>2</sub>Ph (PMB)), 73.1 (C-9), 67.9 (C-7), 65.0 (C-1), 55.3 (OCH<sub>3</sub>), 43.3 (C-6), 39.2 (C-13), 38.6 (C-2), 37.6 (C-10), 36.4 (C-8), 35.6 (C-4), 30.1 (C-15), 29.7, 29.6 (C-5, C-12), 26.0 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.4, 18.1 (SiC), 14.8 (CH<sub>3</sub>-2), 13.5 (CH<sub>3</sub>-4), -4.1, -4.5, -5.3, -5.4 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

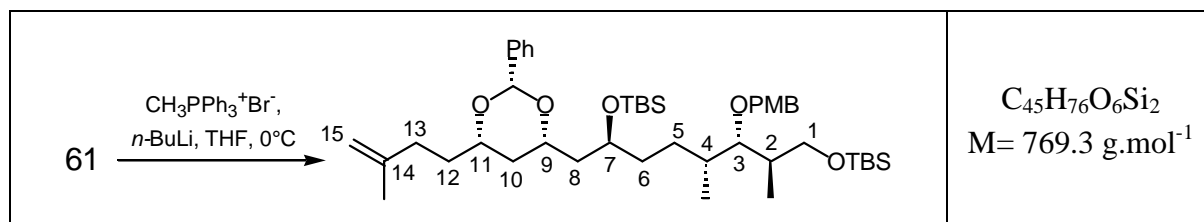
**IR** ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup>, CDCl<sub>3</sub>) 2953, 2931, 2858, 1712 (C=O), 1512, 1465, 1358, 1250, 1066, 1030, 941.

**HRMS** (EI) Calcd. for C<sub>44</sub>H<sub>74</sub>O<sub>7</sub>Si<sub>2</sub>: 770.49731 Found: 770.49573

**$[\alpha]_D^{25}$**  +11.6 (*c* 0.8, CHCl<sub>3</sub>)

(2*S*,4*S*,6*S*)-4-[(2*S*,5*R*,6*S*,7*R*)-2,8-Bis-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-6-(4-methoxybenzyloxy)-5,7-dimethyloctyl]-6-(3-methylbut-3-enyl)-2-phenyl[1,3]dioxane

**62**



Azeotropically dried (toluene) methyltriphenylphosphonium bromide (45 mg, 0.13 mmol, 2.0 equiv) was suspended in THF (1 mL) at 0°C. *n*-BuLi (1.42 M hexane solution, 80  $\mu$ L, 0.1 mmol, 1.8 equiv) was added dropwise and the orange solution was stirred at 0°C for 30 mn. A solution of ketone **61** (46.0 mg, 0.06 mmol) in THF (1 mL) was added and the mixture was stirred at rt for 2 hours, quenched with a saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution and extracted with ether. The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ether 90:10) to afford 12 mg of unreacted ketone **61** (0.02 mmol, 74% conv) and the alkene **62** (30 mg, 65%, 90% based on recovered starting material) as a pale yellow oil.

**$^1\text{H}$  NMR** ( $\delta$ , ppm) (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 7.53 (dd,  $J$  = 8.1, 1.5 Hz, 2H, **H**-ar), 7.30-7.37 (m, 3H, **H**-ar), 7.27 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H, **H**-ar (PMB)), 6.87 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H, **H**-ar (PMB)), 5.50 (s, 1H, **CH**Ph), 4.75 (s, 1H, **CH**-15), 4.73 (s, 1H, **CH**-15), 4.53 (d,  $J$  = 10.8 Hz, 1H, **CH**Ph(PMB)), 4.50 (d,  $J$  = 10.8 Hz, 1H, **CH**Ph(PMB)), 3.99-4.09 (m, 2H, **CH**-7, **CH**-9), 3.80-3.88 (m, 1H, **CH**-11), 3.80 (s, 3H, **OCH**<sub>3</sub>), 3.72 (dd,  $J$  = 9.6, 5.3 Hz, 1H, **CH**-1), 3.64 (dd,  $J$  = 9.6, 3.2 Hz, 1H, **CH**-1), 3.27 (dd,  $J$  = 8.7, 2.4 Hz, 1H, **CH**-3), 2.11-2.29 (m, 2H, **CH**<sub>2</sub>-13), 1.80-1.89 (m, 2H, **CH**-2, **CH**-12), 1.77 (s, 3H, **CH**<sub>3</sub>-14), 1.27-1.72 (m, 10H, **CH**-4, **CH**<sub>2</sub>-5, **CH**<sub>2</sub>-6, **CH**<sub>2</sub>-8, **CH**<sub>2</sub>-10, **CH**-12), 0.90-0.92 (m, 24H, **SiC**(**CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, **CH**<sub>3</sub>-2, **CH**<sub>3</sub>-4), 0.09, 0.08, 0.06 (s, 12H, **Si**(**CH**<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\delta$ , ppm) (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) 145.5 (C-14), 159.0, 139.1, 131.6, 129.1, 128.4, 128.1, 126.0, 113.7 (C-ar), 110.0 (C-15), 100.3 (CHPh), 83.7 (C-3), 76.5 (C-11), 74.6 (CH<sub>2</sub>Ph (PMB)), 73.1 (C-9), 68.0 (C-7), 65.0 (C-1), 55.3 (OCH<sub>3</sub>), 43.4 (C-6), 38.6 (C-2), 37.7 (C-10), 36.4 (C-8), 35.6 (C-4), 33.9 (C-12), 33.2 (C-13), 29.6 (C-5), 26.0 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 22.6 (CH<sub>3</sub>-14), 18.4, 18.2 (SiC), 14.8 (CH<sub>3</sub>-2), 13.5 (CH<sub>3</sub>-4), -4.1, -4.5, -5.3, -5.4 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

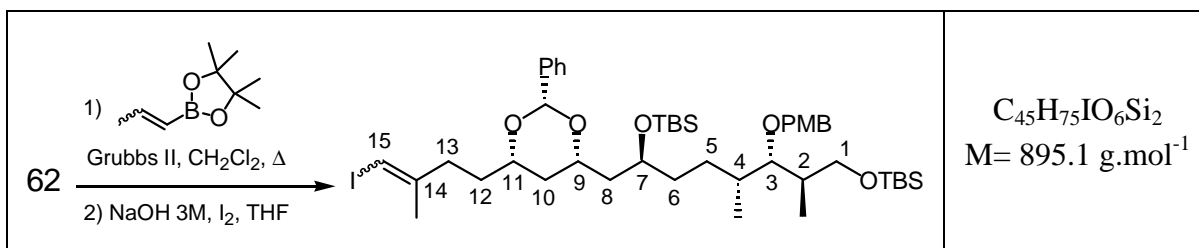
**IR** ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup>, CDCl<sub>3</sub>) 3690, 2953, 2931, 2858, 1604 (C=C), 1512, 1464, 1251, 1067, 1030.

**HRMS** (EI) Calcd. for C<sub>45</sub>H<sub>76</sub>O<sub>6</sub>Si<sub>2</sub>: 768.51805 Found: 768.51959

**[ $\alpha$ ]<sup>25</sup><sub>D</sub>** +18.0 (*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>)

**(2*S*,4*S*,6*S*)-4-[(2*S*,5*R*,6*S*,7*R*)-2,8-Bis-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-6-(4-methoxybenzyloxy)-5,7-dimethyloctyl]-6-(4-iodo-3-methylbut-3-enyl)-2-phenyl[1,3]dioxane**

**66**



Reference: *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 6031-6034.

Second-generation Grubbs' catalyst (~2 mg, 5 mol%) was added to a stirred solution of alkene **62** (30.0 mg, 0.04 mmol) and 4,4,5,5-tetramethyl-2-propenyl[1,3,2]dioxaborolane<sup>96</sup> (26 mg, 0.16 mmol, 4.0 equiv) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (500  $\mu$ L) under argon. The reaction mixture was heated at reflux overnight. The mixture was then cooled to rt, concentrated *in vacuo* and directly purified by silica gel column chromatography with a gradient of ether in petroleum ether (10:90, 20:80, 30:70) to afford the corresponding boronate.

A 3N aqueous NaOH solution (40  $\mu$ L, 0.12 mmol, 3.0 equiv) was added to a solution of the boronate in THF (200  $\mu$ L) and stirred vigorously at rt for 10 mn. A solution of iodine (0.2 M in THF, 400  $\mu$ L, 0.08 mmol, 2.0 equiv) was added dropwise and the mixture was stirred for 2 hours, quenched with a saturated aqueous Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> solution and extracted with ether. The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ether 90:10) to afford the vinyl **66** (32 mg, 89% for 2 steps) as a pale yellow oil as a 2:1 mixture of isomers. Further purification by HPLC using a Kromasil column (SiO<sub>2</sub>, 10  $\mu$ m, 250 mm, 4.6 mm) with a flow rate of 1.0 mL/min, solvent system of 5% isopropyl ether/heptane and a 10-mg sample (10 injections) furnished 5.5 mg of pure *E* isomer (55% for two steps) and 3.6 mg of *Z* isomer (*Z/E* = 14.7:1).

#### *E* Diastereoisomer

<sup>1</sup>H NMR ( $\delta$ , ppm) (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 7.51 (dd, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 2H, *H*-ar), 7.35-7.40 (m, 3H, *H*-ar), 7.27 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, *H*-ar (PMB)), 6.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, *H*-ar (PMB)), 5.94 (dd, *J* = 2.1, 1.3 Hz, 1H, *CH*-15), 5.48 (s, 1H, *CH*Ph), 4.53 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, *CH*Ph(PMB)), 4.49 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, *CH*Ph(PMB)), 3.98-4.18 (m, 2H, *CH*-7, *CH*-9), 3.78-3.82 (m, 1H, *CH*-11), 3.79 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.72 (dd, *J* = 9.6, 5.2 Hz, 1H, *CH*-1), 3.63 (dd, *J* = 9.6, 3.0 Hz, 1H, *CH*-1), 3.27 (dd, *J* = 8.7, 2.2 Hz, 1H, *CH*-3), 2.35-2.48 (m, 2H, *CH*<sub>2</sub>-13), 1.87 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H, *CH*<sub>3</sub>-14), 1.78-1.84 (m, 2H, *CH*-2, *CH*-12), 1.30-1.75 (m, 10H, *CH*-4, *CH*<sub>2</sub>-5, *CH*<sub>2</sub>-6, *CH*<sub>2</sub>-8, *CH*<sub>2</sub>-10, *CH*-12), 0.89-0.97 (m, 24H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, *CH*<sub>3</sub>-2, *CH*<sub>3</sub>-4), 0.09, 0.08, 0.06 (s, 12H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C NMR ( $\delta$ , ppm) (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) 147.6 (C-14), 158.9, 138.9, 131.6, 129.1, 128.5, 128.1, 126.0, 113.7 (C-ar), 100.2 (CHPh), 83.6 (C-3), 75.9 (C-11), 74.9 (C-15), 74.5 (CH<sub>2</sub>Ph (PMB)), 73.0 (C-9), 67.9 (C-7), 65.0 (C-1), 55.3 (OCH<sub>3</sub>), 43.3 (C-6), 38.6 (C-2), 37.5 (C-10), 36.3 (C-8), 35.6 (C-4), 35.1 (C-13), 33.9 (C-12), 29.6 (C-5), 26.0 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 24.0 (CH<sub>3</sub>-14), 18.3, 18.1 (SiC), 14.7 (CH<sub>3</sub>-2), 13.5 (CH<sub>3</sub>-4), -4.1, -4.5, -5.3, -5.4 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**IR** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) 2953, 2932, 2858, 1612 (C=C), 1512, 1464, 1251, 1066, 1029, 940.

**HRMS** (EI) Calcd. for  $\text{C}_{45}\text{H}_{75}\text{IO}_6\text{Si}_2$ : 894.4147 Found: 894.4155

$[\alpha]^{25}_{\text{D}}$  +9.9 ( $c$  0.55,  $\text{CHCl}_3$ )

**Z Diastereoisomer**

**$^1\text{H}$  NMR** ( $\delta$ , ppm) 7.55 (dd,  $J = 7.9, 1.4$  Hz, 2H, **H**-ar), 7.35-7.40 (m, 3H, **H**-ar), 7.27 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, **H**-ar (PMB)), 6.86 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, **H**-ar (PMB)), 5.89 (dd,  $J = 2.7, 1.4$  Hz, 1H, **CH**-15), 5.53 (s, 1H, **CHPh**), 4.53 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H, **CHPh**(PMB)), 4.49 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H, **CHPh**(PMB)), 3.98-4.18 (m, 2H, **CH**-7, **CH**-9), 3.78-3.82 (m, 1H, **CH**-11), 3.79 (s, 3H, **OCH**<sub>3</sub>), 3.72 (dd,  $J = 9.6, 5.2$  Hz, 1H, **CH**-1), 3.63 (dd,  $J = 9.6, 3.0$  Hz, 1H, **CH**-1), 3.27 (dd,  $J = 8.7, 2.2$  Hz, 1H, **CH**-3), 2.35-2.48 (m, 2H, **CH**<sub>2</sub>-13), 1.92 (d,  $J = 1.3$  Hz, 3H, **CH**<sub>3</sub>-14), 1.78-1.84 (m, 2H, **CH**-2, **CH**-12), 1.30-1.75 (m, 10H, **CH**-4, **CH**<sub>2</sub>-5, **CH**<sub>2</sub>-6, **CH**<sub>2</sub>-8, **CH**<sub>2</sub>-10, **CH**-12), 0.89-0.97 (m, 24H, **SiC**(**CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, **CH**<sub>3</sub>-2, **CH**<sub>3</sub>-4), 0.09, 0.08, 0.06 (s, 12H, **Si**(**CH**<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

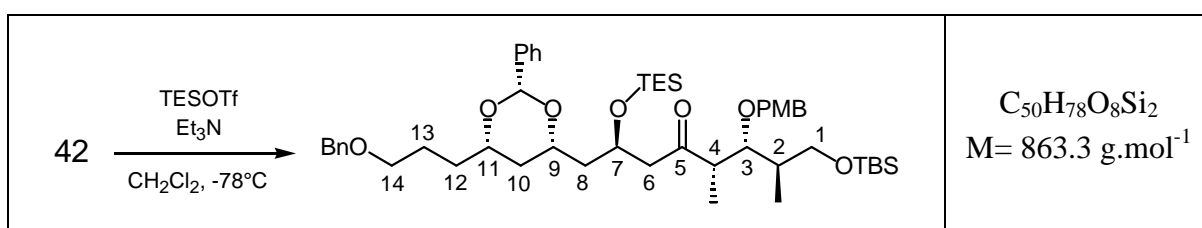
**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\delta$ , ppm) 147.3 (C-14), 158.9, 139.0, 131.6, 129.1, 128.4, 128.1, 126.0, 113.7 (C-ar), 100.1 (**CHPh**), 83.6 (C-3), 76.2 (C-11), 74.5, 74.5 (C-15, **CH**<sub>2</sub>Ph (PMB)), 73.0 (C-9), 67.9 (C-7), 65.0 (C-1), 55.3 (**OCH**<sub>3</sub>), 43.4 (C-6), 38.6 (C-2), 37.5 (C-10), 36.3 (C-8), 35.6 (C-4), 34.4 (C-13), 33.1 (C-12), 29.7 (C-5), 26.0 (**SiC**(**CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 23.4 (**CH**<sub>3</sub>-14), 18.3, 18.1 (**SiC**), 14.7 (**CH**<sub>3</sub>-2), 13.5 (**CH**<sub>3</sub>-4), -4.1, -4.5, -5.3, -5.4 (**Si**(**CH**<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**IR** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) 2952, 2930, 2857, 1611 (C=C), 1512, 1464, 1344, 1251, 1173, 1065, 1029.

## V. Synthèse énantiosélective du fragment C1-C14 – groupement TES

(2*R*,5*S*,6*R*,7*R*)-1-[(2*S*,4*S*,6*S*)-6-(3-Benzoyloxypropyl)-2-phenyl[1,3]dioxan-4-yl]-8-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-6-(4-methoxybenzyloxy)-5,7-dimethyl-2-triethylsilyloxyoctan-4-one

49



To a solution of the alcohol **42** (150 mg, 0.2 mmol) in  $CH_2Cl_2$  (2 mL) at  $-78^\circ C$  was added dropwise  $Et_3N$  (85  $\mu L$ , 0.6 mmol, 3.0 equiv) and TESOTf (90  $\mu L$ , 0.4 mmol, 2 equiv). The reaction mixture was stirred for 1 hour at  $-78^\circ C$  and was quenched by a saturated aqueous  $NH_4Cl$  solution. The mixture was warmed to rt. The aqueous phase was extracted with ether and the combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous  $MgSO_4$ , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography with a gradient of ether in petroleum ether (5:95, 10:90, 15:85) to afford the product **49** (170 mg, 99%) as a colorless oil.

**$^1H$  NMR** ( $\delta$ , ppm) (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 7.47-7.52 (m, 2H, *H*-ar), 7.28-7.37 (m, 8H, *H*-ar), 7.21 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, *H*-ar (PMB)), 6.85 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, *H*-ar (PMB)), 5.46 (s, 1H, *CH*Ph), 4.52 (s, 2H, *CH*<sub>2</sub>Ph (Bn)), 4.49-4.55 (m, 1H, *CH*-7), 4.39 (s, 2H, *CH*<sub>2</sub>Ph (PMB)), 3.95 (tt,  $J = 11.8, 2.2$  Hz, 1H, *CH*-9), 3.82 (dd,  $J = 8.1, 3.5$  Hz, 1H, *CH*-3), 3.79-3.85 (m, 1H, *CH*-11), 3.79 (s, 3H, *OCH*<sub>3</sub>), 3.65 (dd,  $J = 9.8, 4.5$  Hz, 1H, *CH*-1), 3.64 (dd,  $J = 9.8, 4.5$  Hz, 1H, *CH*-1), 3.47-3.57 (m, 2H, *CH*<sub>2</sub>-14), 2.75 (d,  $J = 5.8$  Hz, 2H, *CH*<sub>2</sub>-6), 2.67 (qd,  $J = 6.9, 3.4$  Hz, 1H, *CH*-4), 1.21-1.88 (m, 9H, *CH*-2, *CH*<sub>2</sub>-8, *CH*<sub>2</sub>-10, *CH*<sub>2</sub>-12, *CH*<sub>2</sub>-13), 1.11 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H, *CH*<sub>3</sub>-4), 0.95 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H, *CH*<sub>3</sub>-2), 0.97-0.90 (m, 18H, Si(*CH*<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, Si(*CH*<sub>2</sub>*CH*<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.61 (td,  $J = 8.4, 4.8$  Hz, 6H, Si(*CH*<sub>2</sub>*CH*<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.06, 0.05 (s, 6H, Si(*CH*<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\delta$ , ppm) 211.5 (C-5), 159.1, 138.9, 138.6, 130.9, 129.3, 128.5, 128.4, 128.1, 127.7, 127.6, 126.1, 113.7 (C-ar), 100.4 (CHPh), 80.2 (C-3), 76.7 (C-11), 73.8 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$  (PMB)), 73.1 (C-9), 72.9 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$  (Bn)), 70.2 (C-14), 65.2 (C-7), 64.6 (C-1), 55.3 ( $\text{OCH}_3$ ), 50.1 (C-6), 49.6 (C-4), 44.3 (C-8), 39.2 (C-2), 37.5 (C-10), 32.6 (C-12), 26.0 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 25.5 (C-13), 18.4 ( $\text{SiC}$ ), 14.8 ( $\text{CH}_3$ -2), 10.1 ( $\text{CH}_3$ -4), 7.0 ( $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ ), 5.0 ( $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ ), -5.3, -5.4 ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ).

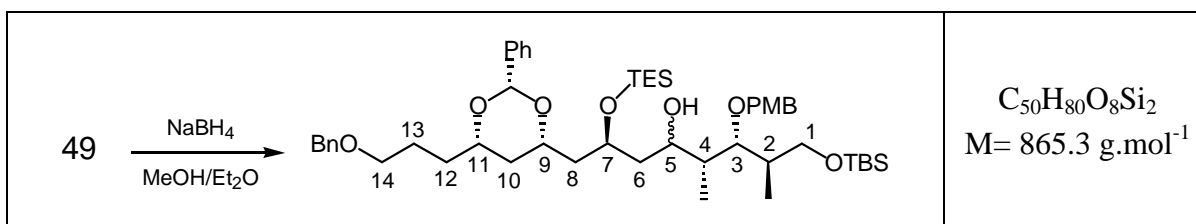
**IR** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) 2955, 2876, 2254, 1707, 1612, 1514, 1456, 1249, 1094, 1028.

**$[\alpha]_D^{25}$**  +22.0 ( $c$  2.0,  $\text{CHCl}_3$ )

Analysis	Element:	Carbon	Hydrogen
	Calcd. (%)	69.56	9.11
	Found (%)	69.33	9.11

**(2*S*,5*R*,6*R*,7*R*)-1-[(2*S*,4*S*,6*S*)-6-(3-Benzyloxypropyl)-2-phenyl[1,3]dioxan-4-yl]-8-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-6-(4-methoxybenzyloxy)-5,7-dimethyl-2-triethylsilyloxyoctan-4-ol**

**50**



To a solution of the ketone **49** (89 mg, 0.1 mmol) in methanol/ether (1:1, 1 mL) at 0°C was added  $\text{NaBH}_4$  (15 mg, 0.4 mmol, 4.0 equiv). The reaction mixture was stirred overnight at rt and was quenched by a saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution. The aqueous phase was extracted with ether and the combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography with a gradient of ether in petroleum ether (5:95, 10:90, 15:85) to afford the alcohol **50** (87 mg, 99%) in a 7:3 ratio of the 2 epimers at C-5.

Major diastereoisomer

**<sup>1</sup>H NMR** (δ, ppm) 7.50 (dd, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 2H, *H*-ar), 7.29-7.39 (m, 8H, *H*-ar), 7.27 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, *H*-ar (PMB)), 6.87 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, *H*-ar (PMB)), 5.50 (s, 1H, *CH*Ph), 4.63 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H, *CH*Ph (PMB)), 4.53 (s, 2H, *CH*<sub>2</sub>Ph (Bn)), 4.49 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H, *CH*Ph (PMB)), 4.27-4.30 (m, 1H, *CH*-7), 4.08 (dt, *J* = 10.4, 2.6 Hz, 1H, *CH*-5), 3.97 (ddt, *J* = 10.8, 8.0, 2.9 Hz, 1H, *CH*-9), 3.80-3.83 (m, 1H, *CH*-11), 3.80 (s, 3H, *OCH*<sub>3</sub>), 3.76-3.79 (m, 1H, *CH*-1), 3.63 (dd, *J* = 9.9, 3.7 Hz, 1H, *CH*-1), 3.52-3.57 (m, 3H, *CH*-3, *CH*<sub>2</sub>-14), 1.28-1.90 (m, 12H, *CH*-2, *CH*-4, *CH*<sub>2</sub>-6, *CH*<sub>2</sub>-8, *CH*<sub>2</sub>-10, *CH*<sub>2</sub>-12, *CH*<sub>2</sub>-13), 1.00 (t, *J* = 7.9 Hz, 9H, Si(*CH*<sub>2</sub>*CH*<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.96 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, *CH*<sub>3</sub>-4), 0.93 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, *CH*<sub>3</sub>-2), 0.92 (s, 9H, SiC(*CH*<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.68 (ddd, *J* = 10.5, 7.9, 1.8 Hz, 6H, Si(*CH*<sub>2</sub>*CH*<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.07, 0.06 (s, 6H, Si(*CH*<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

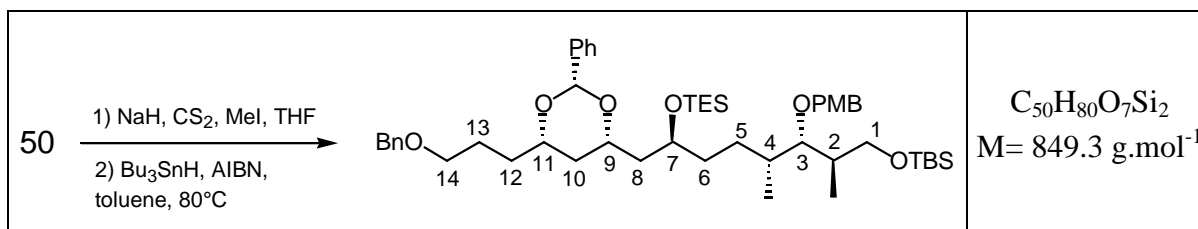
**<sup>13</sup>C NMR** (δ, ppm) 159.2, 138.9, 138.6, 130.8, 129.3, 128.5, 128.4, 128.1, 127.7, 127.6, 126.1, 113.9 (C-ar), 100.4 (*CH*Ph), 84.2 (C-3), 76.7 (C-11), 73.7 (*CH*<sub>2</sub>Ph (PMB)), 73.3 (C-9), 72.9 (*CH*<sub>2</sub>Ph (Bn)), 71.3 (C-5), 70.2 (C-14), 67.0 (C-7), 64.6 (C-1), 55.3 (*OCH*<sub>3</sub>), 44.1 (C-8), 42.6 (C-6), 40.0 (C-4), 38.5 (C-2), 37.6 (C-10), 32.6 (C-12), 26.0 (SiC(*CH*<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.5 (C-13), 18.3 (SiC), 14.5 (*CH*<sub>3</sub>-2), 7.4 (*CH*<sub>3</sub>-4), 7.1 (Si(*CH*<sub>2</sub>*CH*<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 5.1 (Si(*CH*<sub>2</sub>*CH*<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -5.3, -5.4 (Si(*CH*<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

Minor diastereoisomer

**<sup>1</sup>H NMR** (δ, ppm) 7.49 (dd, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 2H, *H*-ar), 7.33-7.36 (m, 8H, *H*-ar), 7.26 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, *H*-ar (PMB)), 6.86 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, *H*-ar (PMB)), 5.48 (s, 1H, *CH*Ph), 4.55 (d, *J* = 4.1 Hz, 2H, *CH*<sub>2</sub>Ph (PMB)), 4.53 (s, 2H, *CH*<sub>2</sub>Ph (Bn)), 4.20-4.28 (m, 1H, *CH*-7), 3.96 (ddt, *J* = 8.8, 6.3, 2.7 Hz, 1H, *CH*-9), 3.78-3.81 (m, 1H, *CH*-11), 3.78 (s, 3H, *OCH*<sub>3</sub>), 3.75 (dd, *J* = 9.5, 1.7 Hz, 1H, *CH*-3), 3.61-3.69 (m, 3H, *CH*<sub>2</sub>-1, *CH*-5), 3.48-3.57 (m, 2H, *CH*<sub>2</sub>-14), 3.11 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H, *OH*), 1.29-1.91 (m, 12H, *CH*-2, *CH*-4, *CH*<sub>2</sub>-6, *CH*<sub>2</sub>-8, *CH*<sub>2</sub>-10, *CH*<sub>2</sub>-12, *CH*<sub>2</sub>-13), 0.98 (t, *J* = 7.9 Hz, 9H, Si(*CH*<sub>2</sub>*CH*<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.91 (s, 9H, SiC(*CH*<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.88 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, *CH*<sub>3</sub>-2), 0.87 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, *CH*<sub>3</sub>-4), 0.66 (q, *J* = 8.1 Hz, 6H, Si(*CH*<sub>2</sub>*CH*<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.06, 0.05 (s, 6H, Si(*CH*<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (δ, ppm) 159.0, 138.8, 138.6, 131.6, 129.2, 128.6, 128.4, 128.1, 127.7, 127.6, 126.1, 113.8 (C-ar), 100.5 (*CH*Ph), 78.9 (C-3), 76.6 (C-11), 73.7 (*CH*<sub>2</sub>Ph (PMB)), 73.4 (C-9), 72.9 (*CH*<sub>2</sub>Ph (Bn)), 72.0 (C-5), 70.2 (C-14), 69.2 (C-7), 65.2 (C-1), 55.3 (*OCH*<sub>3</sub>), 44.5 (C-8), 43.4, 40.8 (C-4, C-6), 38.7 (C-2), 37.6 (C-10), 32.6 (C-12), 26.0 (SiC(*CH*<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.5 (C-13), 18.4 (SiC), 14.4 (*CH*<sub>3</sub>-2), 10.3 (*CH*<sub>3</sub>-4), 7.0 (Si(*CH*<sub>2</sub>*CH*<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 5.2 (Si(*CH*<sub>2</sub>*CH*<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -5.3, -5.4 (Si(*CH*<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).



**(2*S*,4*S*,6*S*)-4-(3-Benzyloxypropyl)-6-[(2*S*,5*R*,6*S*,7*R*)-8-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-6-(4-methoxybenzyloxy)-5,7-dimethyl-2-triethylsilyloxyoctyl]-2-phenyl[1,3]dioxane****51**

To a suspension of sodium hydride (55% dispersion in mineral oil, 40.0 mg, 0.96 mmol, 6.00 equiv) in THF (2 mL) at 0°C was added a solution of alcohol **50** (140 mg, 0.16 mmol) in THF (1 mL). The reaction mixture was stirred 30 min at rt and cooled to 0°C. Carbon disulfide (400  $\mu$ L, 6.4 mmol, 40 equiv) was slowly added and the reaction mixture was stirred 1 hour at 0°C and 2 hours at 23°C. The reaction was then recooled to 0°C before methyl iodide (1.52 mL, 24.0 mmol, 150 equiv) was slowly added by syringe. After 4 hours at 0°C, the reaction mixture was warmed to rt and allowed to stir for 20 hours. The mixture was partitioned between 5 mL of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and 10 mL of H<sub>2</sub>O and the solution was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography with a gradient of ether in petroleum ether (10:90, 20:80, 30:70) to afford the corresponding xanthate as a colorless oil.

A solution of the preceding xanthate and tributyltin hydride (220  $\mu$ L, 0.80 mmol) in toluene (1 mL) was degassed (vacuum/argon twice then reflux for 10 min). A catalytic amount of 2,2-azobisisobutyronitrile (~2 mg) was added and the reaction mixture was heated at 80°C for 1 hour. After cooling, the solvents were evaporated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography with a gradient of ether in petroleum ether (10:90, 20:80) to afford the product **51** (103 mg, 76% for 2 steps).

**<sup>1</sup>H NMR** ( $\delta$ , ppm) 7.50 (dd,  $J = 7.7, 1.6$  Hz, 2H, *H*-ar), 7.25-7.39 (m, 8H, *H*-ar), 7.26 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H, *H*-ar (PMB)), 6.86 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, *H*-ar (PMB)), 5.50 (s, 1H, *CH*Ph), 4.52 (s, 2H, *CH*<sub>2</sub>Ph (Bn)), 4.51 (d,  $J = 3.8$  Hz, 2H, *CH*<sub>2</sub>Ph (PMB)), 3.99-4.05 (m, 2H, *CH*-7, *CH*-9), 3.79-3.85 (m, 1H, *CH*-11), 3.79 (s, 3H, *OCH*<sub>3</sub>), 3.71 (dd,  $J = 9.6, 5.3$  Hz, 1H, *CH*-1), 3.63 (dd,  $J = 9.6, 3.2$  Hz, 1H, *CH*-1), 3.50-3.57 (m, 2H, *CH*<sub>2</sub>-14), 3.26 (dd,  $J = 8.7, 2.5$  Hz, 1H, *CH*-3), 1.26-1.89 (m, 14H, *CH*-2, *CH*-4, *CH*<sub>2</sub>-5, *CH*<sub>2</sub>-6, *CH*<sub>2</sub>-8, *CH*<sub>2</sub>-10, *CH*<sub>2</sub>-12, *CH*<sub>2</sub>-13), 0.97 (t,  $J = 7.9$  Hz, 9H, Si(*CH*<sub>2</sub>*CH*<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.92 (s, 9H, Si(*CH*<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.91 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H, *CH*<sub>3</sub>-2), 0.89 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H, *CH*<sub>3</sub>-4), 0.63 (q,  $J = 8.1$  Hz, 6H, Si(*CH*<sub>2</sub>*CH*<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.04 (s, 6H, Si(*CH*<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (δ, ppm) 159.0, 139.1, 138.6, 131.6, 129.1, 128.4, 128.3, 128.1, 127.7, 127.6, 126.1, 113.7 (C-ar), 100.4 (CHPh), 83.7 (C-3), 76.7 (C-11), 74.5 (CH<sub>2</sub>Ph (PMB)), 73.2 (C-9), 72.9 (CH<sub>2</sub>Ph (Bn)), 70.3 (C-14), 68.3 (C-7), 65.0 (C-1), 55.3 (OCH<sub>3</sub>), 43.6 (C-6), 38.6 (C-2), 37.7 (C-10), 36.7 (C-8), 35.7 (C-4), 32.6 (C-12), 30.0 (C-5), 26.0 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.5 (C-13), 18.4 (SiC), 14.8 (CH<sub>3</sub>-2), 13.5 (CH<sub>3</sub>-4), 7.1 (Si(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 5.2 (Si(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -5.3, -5.4 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**IR** (ν, cm<sup>-1</sup>, CDCl<sub>3</sub>) 3690, 2955, 2876, 2254, 1612, 1514, 1456, 1249, 1086, 1028.

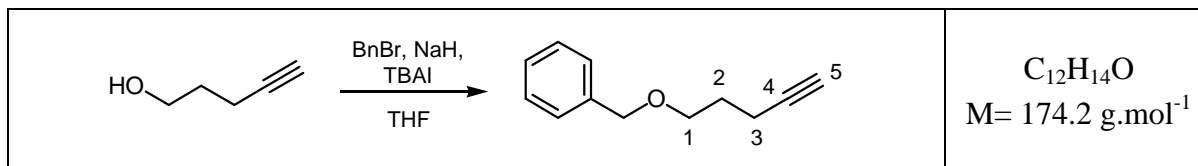
**[α]<sup>25</sup><sub>D</sub>** +16.3 (c 2.0, CHCl<sub>3</sub>)

<b>Analysis</b>	Element:	Carbon	Hydrogen
	Calcd. (%)	70.71	9.49
	Found (%)	70.27	9.71

## VI. Modèles de vinylsilanes et vinyliodés

## 1-Benzylloxypent-4-yne

53



*tert*-Butylammonium iodide (85 mg, 0.23 mmol, 10% wt) was added to a stirred suspension of NaH (55% dispersion in mineral oil, 912 mg, 19.0 mmol, 1.90 equiv) in THF (10 mL). After cooling to 0°C, 4-pentyn-1-ol (650  $\mu\text{L}$ , 10.0 mmol) was added dropwise and the mixture was stirred at rt for 30 min. Benzyl bromide (1.7 mL, 16 mmol, 1.6 equiv) was slowly added at 0°C and the reaction mixture was stirred at rt for 3 hours. The reaction was quenched by careful addition of water and the solution was extracted with ether. The combined organic extracts were washed with water then brine, dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography with a gradient of ether in petroleum ether (10:90, 20:80) to afford the protected alcohol **53** (1.7 g, quant) as a colorless oil.

$^1\text{H NMR}$  ( $\delta$ , ppm) 7.30-7.38 (m, 5H, *H*-ar), 4.54 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 3.60 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ -1), 2.35 (td,  $J = 7.1, 2.6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ -3), 1.97 (t,  $J = 2.7$  Hz, 1H,  $\text{CH}$ -5), 1.85-1.90 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ -2).

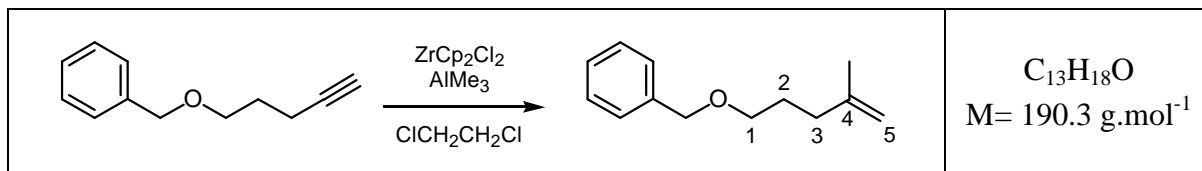
$^{13}\text{C NMR}$  ( $\delta$ , ppm) 138.5 (C-4), 128.4, 127.7, 127.7, 127.6 (C-ar), 84.0 (C-5), 73.0 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 68.6 (C-1), 28.7 (C-2), 15.4 (C-3).

$\text{IR}$  ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) 3306 (C= C), 3032, 2950, 2863, 2250 (C= C), 1492, 1453, 1366, 1256, 1206, 1106, 1083, 1028.

$\text{MS}$  (DI, CI,  $\text{NH}_3$ ) 157, 175 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), 192 ( $\text{M}+\text{NH}_4^+$ ).

## (4-Methylpent-4-enyloxymethyl)benzene

54



Reference: *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1708-1715.

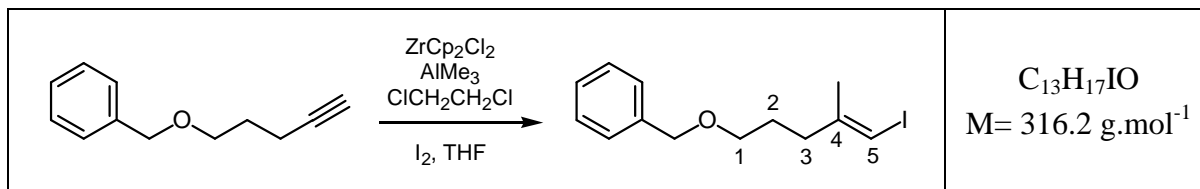
To a stirred solution of dicyclopentadienylzirconocene dichloride (146 mg, 0.50 mmol, 2.00 equiv) in dry 1,2-dichloroethane (2.5 mL) was added dropwise trimethylaluminium (2 M hexane solution, 750  $\mu$ L, 1.5 mmol, 6.0 equiv). Stirring was continued for 30 mn at rt then a solution of alkyne **53** (44.0 mg, 0.25 mmol) in 1,2-dichloroethane was added *via* cannula to the mixture. The reaction was stirred for 17 hours at rt, quenched carefully by the addition of water and diluted with ether. The aqueous phase was extracted with ether/petroleum ether 1:1 and the combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous  $MgSO_4$ , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography with a gradient of ether in petroleum ether (0:100, 5:95) to afford the alkene **54** (33 mg, 69%).

**$^1H$  NMR** ( $\delta$ , ppm) 7.29-7.40 (m, 5H, *H*-ar), 4.72 (s, 1H, *CH*-5), 4.70 (s, 1H, *CH*-5), 4.53 (s, 2H, *CH*<sub>2</sub>Ph), 3.50 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, *CH*<sub>2</sub>-1), 2.12 (dd, *J* = 8.3, 7.1 Hz, 2H, *CH*<sub>2</sub>-3), 1.76-1.82 (m, 2H, *CH*<sub>2</sub>-2), 1.75 (s, 3H, *CH*<sub>3</sub>-4).

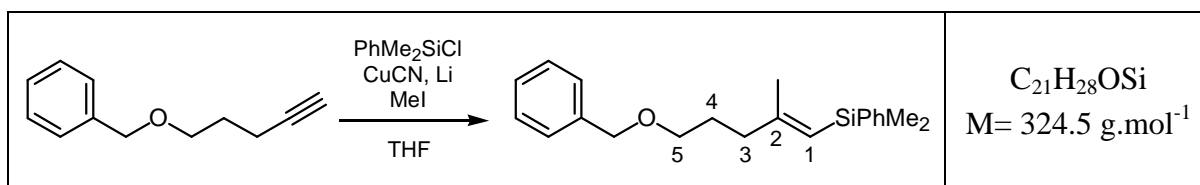
**$^{13}C$  NMR** ( $\delta$ , ppm) 144.4 (C-4), 137.6, 127.3, 126.6, 126.5 (C-ar), 108.9 (C-5), 71.9 (*CH*<sub>2</sub>Ph), 70.0 (C-1), 33.2 (C-3), 26.7 (C-2), 21.4 (*CH*<sub>3</sub>-4).

**IR** ( $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ,  $CDCl_3$ ) 3690, 2928, 2860, 1100, 935.

**MS** (DI, CI,  $NH_3$ ) 109, 191 ( $M+H^+$ ), 208 ( $M+NH_4^+$ ).

**((E)-5-Iodo-4-methylpent-4-enyloxymethyl)benzene****55**

To a stirred solution of dicyclopentadienylzirconocene dichloride (146 mg, 0.50 mmol, 2.00 equiv) in dry 1,2-dichloroethane (2.5 mL) was added dropwise trimethylaluminum (2 M hexane solution, 750  $\mu\text{L}$ , 1.5 mmol, 6.0 equiv). Stirring was continued for 30 mn at rt then a solution of alkyne **53** (44.0 mg, 0.25 mmol) in 1,2-dichloroethane was added via cannula to the mixture. The reaction was stirred at rt overnight and cooled to  $-30^\circ\text{C}$ . A solution of iodine (190 mg, 0.75 mmol, 3.0 equiv) in THF was added dropwise and the mixture was stirred at rt for 2 hours, quenched carefully by the addition of a saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  solution and diluted with ether. The aqueous phase was extracted with ether and the combined organic extracts were washed with water then brine, dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography with a gradient of ether in petroleum ether (0:100, 5:95) to afford the vinyl iodide **55** (50 mg, 63%).

**((E)-5-Benzyloxy-2-methylpent-1-enyl)dimethylphenylsilane****59**Reference:*J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1981**, 2527-2532.*J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1995**, 1525-1532.

*Preparation of dimethylphenylsilyllithium solution:*

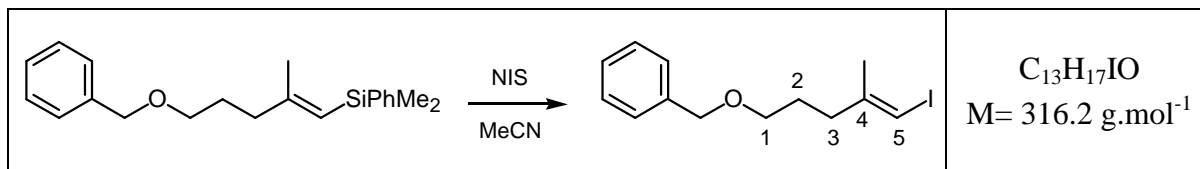
Chlorodimethylphenylsilane (1.68 mL, 10.0 mmol) was added to lithium shot (168 mg, 24.0 mmol, 2.40 equiv) washed with petroleum ether and dried under nitrogen, in THF (15 mL) at 0°C. The solution was stirred at 0°C overnight until obtention of a deep-red solution (~0.6 M) of the silyllithium reagent. It was used immediately.

*Silylcupration with (PhMe<sub>2</sub>Si)<sub>2</sub>Cu(CN)Li<sub>2</sub>:*

To a suspension of copper (I) cyanide (360 mg, 4.0 mmol, 4.0 equiv), gently flame-dried under a stream of nitrogen, in THF (2 mL) at 0°C was added the solution of dimethylphenylsilyllithium (~0.6 M THF solution, 15 mL, 8.8 mmol, 8.8 equiv) *via* cannula. The suspension was stirred for 1 hour at 0°C until obtention of a brown solution. The mixture was cooled to -78°C and a solution of alkyne **53** (174 mg, 1.00 mmol) in THF (1 mL) was added *via* cannula. The purple solution was stirred for 2 hours at 0°C until all starting material had been consumed. Methyl iodide (375 µL, 6.00 mmol, 6.00 equiv) in THF (1 mL) was added at -30°C and the black solution was stirred for 2 hours at 0°C. The reaction was quenched by the addition of a saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution and the mixture was warmed to rt. The aqueous phase was extracted with ether and the combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography with a gradient of ether in petroleum ether (0:100, 10:90) to afford a mixture of the vinyl silane **59** and inseparable impurities.

<sup>1</sup>H NMR (δ, ppm) 7.28-7.55 (m, 10H, *H*-ar), 5.38 (s, 1H, *CH*-1), 4.52 (s, 2H, *CH*<sub>2</sub>Ph), 3.54 (dt, *J* = 6.8, 2.6 Hz, 2H, *CH*<sub>2</sub>-5), 2.25 (dd, *J* = 8.8, 6.4 Hz, 2H, *CH*<sub>2</sub>-3), 1.85 (dq, *J* = 9.0, 6.7 Hz, 2H, *CH*<sub>2</sub>-4), 1.72 (s, 3H, *CH*<sub>3</sub>-2), 0.35 (s, 6H, Si(*CH*<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (δ, ppm) 157.6 (C-2), 135.1, 134.8, 134.6, 129.5, 129.2, 128.6, 128.5, 128.4 (C-ar), 121.8 (C-1), 73.8 (CH<sub>2</sub>Ph), 70.8 (C-5), 39.9 (C-3), 28.9 (C-4), 23.0 (CH<sub>3</sub>-2), 0.0 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**((E)-5-Iodo-4-methylpent-4-enyloxymethyl)benzene****60**

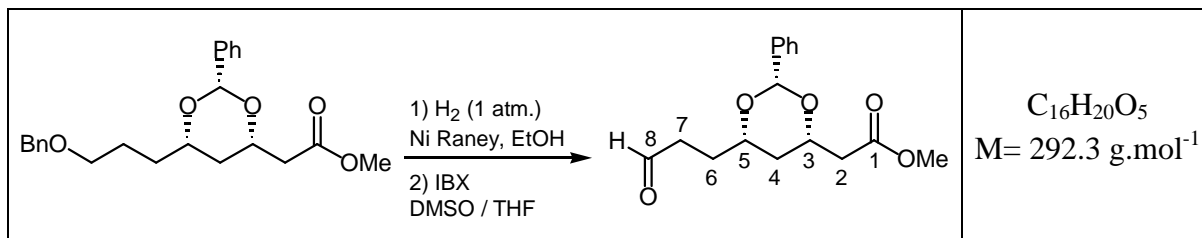
To a solution of vinyl silane **59** in dry acetonitrile (20 mL) at 0°C was added *N*-iodosuccinimide (338 mg, 1.5 mmol). The solution was stirred for 4 hours at 0°C and for 4 hours at rt. The reaction mixture was diluted with ether and washed twice with a saturated aqueous  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  solution. The aqueous phase was extracted with ether and the combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography with a gradient of ether in petroleum ether (0:100, 10:90) to afford a mixture of the vinyl iodide **60** and inseparable impurities.

$^1\text{H NMR}$  ( $\delta$ , ppm) 7.28-7.48 (m, 5H, *H*-ar), 5.89 (s, 1H, *CH*-5), 4.50 (s, 2H, *CH*<sub>2</sub>Ph), (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 3.46 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, *CH*<sub>2</sub>-1), 2.29-2.33 (m, 2H, *CH*<sub>2</sub>-3), 1.84 (s, 3H, *CH*<sub>3</sub>-4), 1.75-1.80 (m, 2H, *CH*<sub>2</sub>-2).

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\delta$ , ppm) 146.5 (C-4), 132.1, 128.4, 127.5, 126.7 (C-ar), 74.1 (C-5), 72.1 (CH<sub>2</sub>Ph), 68.4 (C-1), 35.2 (C-3), 26.9 (C-2), 22.9 (CH<sub>3</sub>-4). (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)

## Methyl [6-(3-oxopropyl)-2-phenyl[1,3]dioxan-4-yl]acetate

56



A solution of benzyl ether **33** (500 mg, 1.3 mmol) and an excess of Raney nickel in absolute ethanol (10 mL) was stirred at rt under 1 atmosphere of  $\text{H}_2$ . After the reaction was complete, the catalyst was removed by filtration and the solution concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/ether 50:50) to afford 332 mg of the corresponding debenzylated alcohol.

To a stirred solution of 2-iodoxybenzoic acid (476 mg, 1.70 mmol, 1.50 equiv) in DMSO (3 mL) was added a solution of the previous alcohol (332 mg, 1.13 mmol) in THF (2 mL) at rt. After the solution had been stirred overnight, 10 mL of water and 10 mL of ether were added. The mixture was stirred for 2 hours to form a white precipitate, which was then filtered. The aqueous phase was extracted with ether. The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ether 70:30) to afford the aldehyde **56** (301 mg, 79% for 2 steps) as a colorless oil.

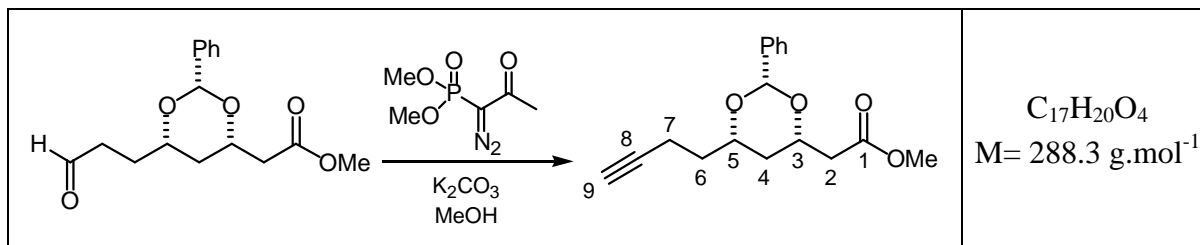
**$^1\text{H}$  NMR** ( $\delta$ , ppm) 9.81 (t,  $J = 1.4$  Hz, 1H, **CH**-8), 7.33-7.47 (m, 5H, **H**-ar), 5.54 (s, 1H, **CHPh**), 4.31 (dtd,  $J = 11.2, 6.7, 2.4$  Hz, 1H, **CH**-3), 3.90 (dddd,  $J = 10.9, 8.2, 4.2, 2.4$  Hz, 1H, **CH**-5), 3.71 (s, 3H, **OCH**<sub>3</sub>), 2.75 (dd,  $J = 15.7, 7.0$  Hz, 1H, **CH**-2), 2.66 (tdd,  $J = 7.1, 2.1, 1.6$  Hz, 2H, **CH**<sub>2</sub>-7), 2.54 (dd,  $J = 15.7, 6.2$  Hz, 1H, **CH**-2), 1.91-1.98 (m, 2H, **CH**<sub>2</sub>-6), 1.75 (dt,  $J = 11.9, 2.4$  Hz, 1H, **CH**-4), 1.42-1.51 (m, 1H, **CH**-4).

**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\delta$ , ppm) 202.0 (C-8), 171.1 (C-1), 138.3, 128.8, 128.2, 126.0 (C-ar), 100.7 (CHPh), 75.5 (C-5), 73.1 (C-3), 51.8 (OCH<sub>3</sub>), 40.7 (C-2), 39.7 (C-7), 36.4 (C-4), 28.2 (C-6).



## Methyl (6-but-3-ynyl-2-phenyl[1,3]dioxan-4-yl)acetate

57



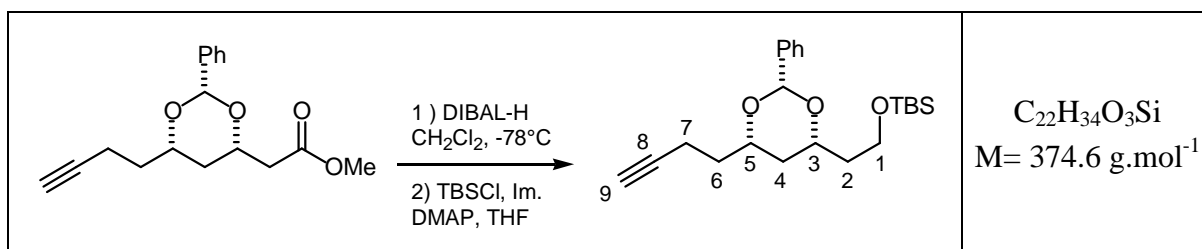
To a solution of aldehyde **56** (301 mg, 1.03 mmol) in methanol (6 mL) at 0°C was added  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (570 mg, 4.1 mmol, 4.0 equiv) and dimethyl-1-diazo-2-oxopropylphosphonate (482 mg, 2.58 mmol, 2.50 equiv) in methanol (4 mL). The suspension was stirred overnight at rt. The solution was then diluted with ether and quenched by  $\text{H}_2\text{O}$  and a saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution. The aqueous phase was extracted with ether and the combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (ether/petroleum ether 20:80) to afford the alkyne **57** (271 mg, 91%) as a colorless oil.

**$^1\text{H}$  NMR** ( $\delta$ , ppm) 7.37-7.56 (m, 5H, *H*-ar), 5.63 (s, 1H, *CH*Ph), 4.39 (dtd,  $J = 11.2, 6.7, 2.4$  Hz, 1H, *CH*-3), 4.07 (dddd,  $J = 11.2, 8.6, 4.0, 2.4$  Hz, 1H, *CH*-5), 3.76 (s, 3H, *OCH*<sub>3</sub>), 2.80 (dd,  $J = 15.7, 7.0$  Hz, 1H, *CH*-2), 2.58 (dd,  $J = 15.7, 6.2$  Hz, 1H, *CH*-2), 2.45 (dtd,  $J = 7.4, 5.7, 2.9$  Hz, 2H, *CH*<sub>2</sub>-7), 2.01 (t,  $J = 2.7$  Hz, 1H, *CH*-9), 1.92 (dddd,  $J = 13.0, 8.5, 6.9, 6.1$  Hz, 1H, *CH*-6), 1.76-1.83 (m, 2H, *CH*-4, *CH*-6), 1.49-1.57 (m, 1H, *CH*-4).

**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\delta$ , ppm) 171.2 (C-1), 138.4, 128.7, 128.2, 126.2 (C-ar), 100.6 (*CH*Ph), 83.9 (C-8), 74.9 (C-5), 73.1 (C-3), 68.6 (C-9), 51.8 (*OCH*<sub>3</sub>), 40.8 (C-2), 36.3 (C-4), 34.5 (C-6), 14.3 (C-7).

**IR** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) 3307 (C= C), 2954, 2850, 1735 (C=O), 1438, 1347, 1203, 1160, 1118, 1054, 1015.

**MS** (DI, CI,  $\text{NH}_3$ ) 183, 289 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), 306 ( $\text{M}+\text{NH}_4^+$ ).

**tert-Butyl-[2-(6-but-3-ynyl-2-phenyl[1,3]dioxan-4-yl)ethoxy]dimethylsilane****58**

To a solution of ester **57** (144 mg, 0.50 mmol) in  $CH_2Cl_2$  (4 mL) at  $-78^\circ C$  was added diisobutylaluminium hydride (1M  $CH_2Cl_2$  solution, 2 mL, 2 mmol, 4 equiv) dropwise. The resulting solution was stirred for 3 hours at  $-78^\circ C$ . 10 mL of AcOEt, 20 mL of a saturated aqueous Rochelle's salt solution and 20 mL of ether were then added and the mixture was stirred for 2 hours at rt. The aqueous phase was extracted with ether and the combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous  $MgSO_4$ , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/ether 50:50) to afford the corresponding alcohol.

To a solution of this alcohol in THF (3 mL) were added TBSCl (115 mg, 0.75 mmol, 1.5 equiv), imidazole (51 mg, 0.75 mmol, 1.5 equiv) and DMAP (5.0 mg, 0.04 mmol, 0.08 equiv). The reaction mixture was stirred at rt overnight and was quenched by a saturated aqueous  $NH_4Cl$  solution. The aqueous phase was extracted with ether and the combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous  $MgSO_4$ , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography with a gradient of ether in petroleum ether (10:90, 20:80) to afford the protected alcohol **58** (150 mg, 80% for 2 steps) as a colorless oil.

**$^1H$  NMR** ( $\delta$ , ppm) (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 7.51 (dd,  $J = 7.7, 1.5$  Hz, 2H, *H*-ar), 7.22-7.39 (m, 3H, *H*-ar), 5.54 (s, 1H, *CH*Ph), 4.02 (dddd,  $J = 15.1, 13.3, 8.4, 4.2, 2.5$  Hz, 2H, *CH*-3, *CH*-5), 3.85 (ddd,  $J = 10.2, 8.4, 5.0$  Hz, 1H, *CH*-1), 3.74-3.78 (m, 1H, *CH*-1), 2.41 (ddt,  $J = 6.0, 4.4, 2.6$  Hz, 2H, *CH*<sub>2</sub>-7), 1.97 (t,  $J = 2.7$  Hz, 1H, *CH*-9), 1.74-1.90 (m, 4H, *CH*<sub>2</sub>-2, *CH*<sub>2</sub>-6), 1.64 (dt,  $J = 13.0, 2.5$  Hz, 1H, *CH*-4), 1.42-1.54 (m, 1H, *CH*-4), 0.92 (s, 9H, SiC(*CH*<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.08, 0.07 (s, 6H, Si(*CH*<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

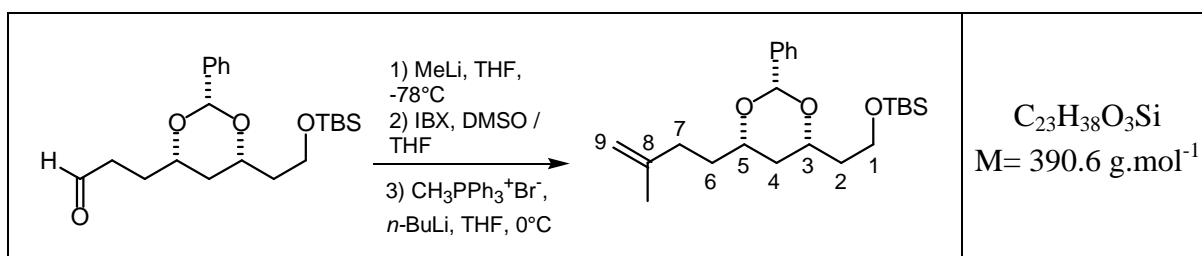
**$^{13}C$  NMR** ( $\delta$ , ppm) (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) 138.9, 128.5, 128.1, 126.1 (C-ar), 100.5 (*CH*Ph), 84.1 (C-8), 75.1 (C-5), 73.4 (C-3), 68.4 (C-9), 58.9 (C-1), 39.0 (C-2), 37.0 (C-4), 34.7 (C-6), 26.0 (SiC(*CH*<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.4 (SiC), 14.4 (C-7), -5.2, -5.3 (Si(*CH*<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**IR** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) 3691, 3307 (C=O), 2954, 2928, 2856, 1601, 1471, 1405, 1344, 1256, 1130, 1094, 1027.

**MS** (DI, CI,  $\text{NH}_3$ ) 267, 287, 375 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), 392 ( $\text{M}+\text{NH}_4^+$ ).

**tert-Butyldimethyl-{2-[6-(3-methylbut-3-enyl)-2-phenyl[1,3]dioxan-4-yl]ethoxy}silane**

64



To a solution of aldehyde **63** (122 mg, 0.32 mmol) in THF (2 mL) at  $-78^\circ\text{C}$  was added methyllithium (1.47 M  $\text{Et}_2\text{O}$  solution, 330  $\mu\text{L}$ , 0.48 mmol, 1.5 equiv). The resulting mixture was stirred at  $-78^\circ\text{C}$  for 1 hour, quenched with a saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution and extracted with ether. The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/ether 60:40) to afford the corresponding alcohol.

To a stirred solution of 2-iodoxybenzoic acid (140 mg, 0.5 mmol) in DMSO (2 mL) was added a solution of the alcohol in THF (1 mL) at rt. After the solution had been stirred overnight, 10 mL of water and 10 mL of ether were added. The mixture was stirred for 2 hours to form a white precipitate, which was then filtered. The aqueous phase was extracted with ether. The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ether 80:20) to afford the corresponding ketone.

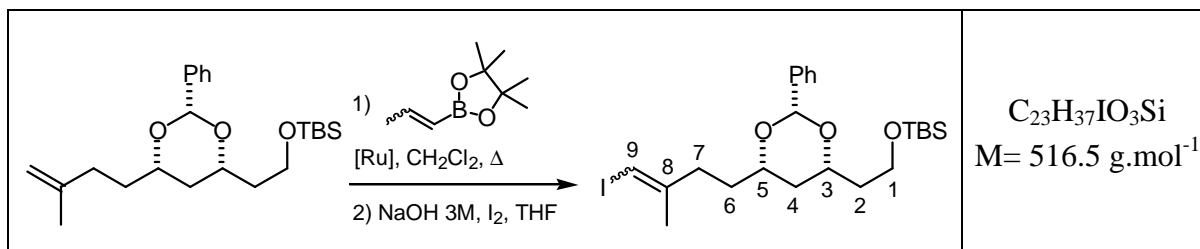
Azeotropically dried (toluene) methyltriphenylphosphonium bromide (167 mg, 0.46 mmol, 2.00 equiv) was suspended in THF (3 mL) at 0°C. *n*-BuLi (1.42 M hexane solution, 290  $\mu$ L, 0.42 mmol, 1.8 equiv) was added dropwise and the orange solution was stirred at rt for 30 mn. A solution of the ketone (92.0 mg, 0.23 mmol) in THF (1 mL) was added and the mixture was stirred at rt for 2 hours, quenched with a saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution and extracted with ether. The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ether 90:10) to afford the alkene **64** (81 mg, 65% for the 3 steps).

**<sup>1</sup>H NMR** ( $\delta$ , ppm) 7.52 (dd, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 2H, **H**-ar), 7.30-7.39 (m, 3H, **H**-ar), 5.52 (s, 1H, **CHPh**), 4.73 (s, 1H, **CH**-9), 4.70 (s, 1H, **CH**-9), 4.02 (dddd, *J* = 10.9, 8.1, 4.2, 2.5 Hz, 1H, **CH**-3), 3.82-3.88 (m, 2H, **CH**-1, **CH**-5), 3.73-3.79 (m, 1H, **CH**-1), 2.14-2.25 (m, 2H, **CH**<sub>2</sub>-7), 1.46-1.87 (m, 6H, **CH**<sub>2</sub>-2, **CH**<sub>2</sub>-4, **CH**<sub>2</sub>-6), 1.76 (s, 3H, **CH**<sub>3</sub>-8), 0.92 (s, 9H, SiC(**CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.08, 0.07 (s, 6H, Si(**CH**<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** ( $\delta$ , ppm) 145.5 (C-8), 139.1, 128.5, 128.2, 126.1 (C-ar), 110.1 (C-9), 100.5 (**CHPh**), 76.4 (C-5), 73.5 (C-3), 59.0 (C-1), 39.1 (C-2), 37.2 (C-4), 33.9 (C-6), 33.2 (C-7), 26.0 (SiC(**CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 22.6 (**CH**<sub>3</sub>-8), 18.4 (SiC), -5.2, -5.3 (Si(**CH**<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**IR** ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup>, CDCl<sub>3</sub>) 2951, 2858, 1647 (C=C), 1461, 1400, 1345, 1254, 1128, 1096, 1019.

**HRMS** (EI) Calcd. for C<sub>23</sub>H<sub>38</sub>O<sub>3</sub>Si: 390.25903 Found: 390.25955

**tert-Butyl-{2-[6-(4-iodo-3-methylbut-3-enyl)-2-phenyl[1,3]dioxan-4-yl]ethoxy}dimethylsilane****65**

Second-generation Grubbs' catalyst (~2 mg, 5 mol%) was added to a stirred solution of alkene **64** (25.0 mg, 0.06 mmol) and 4,4,5,5-tetramethyl-2-propenyl[1,3,2]dioxaborolane<sup>96</sup> (44 mg, 0.26 mmol, 4.00 equiv) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL) under argon. The reaction mixture was heated at reflux overnight. The mixture was then cooled to rt, concentrated *in vacuo* and directly purified by silica gel column chromatography with a gradient of ether in petroleum ether (10:90, 20:80) to afford the corresponding boronate.

A 3N aqueous NaOH solution (75  $\mu\text{L}$ , 0.23 mmol, 3.0 equiv) was added to a solution of the boronate in THF (500  $\mu\text{L}$ ) and stirred vigorously at rt for 10 mn. A solution of iodine (0.2 M in THF, 760  $\mu\text{L}$ , 0.15 mmol, 2.0 equiv) was added dropwise and the mixture was stirred for 2 hours, quenched with a saturated aqueous  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  solution and extracted with ether. The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ether 97.5:2.5) to afford the vinyl iodide **65** (31 mg, 91% for 2 steps) in a 2:1 ratio favouring the (*E*)-isomer.

*E* Diastereoisomer

**$^1\text{H}$  NMR** ( $\delta$ , ppm) 7.55 (dd,  $J = 7.9, 1.4$  Hz, 1H, *H*-ar), 7.50 (dd,  $J = 7.9, 1.4$  Hz, 1H, *H*-ar), 7.33-7.40 (m, 3H, *H*-ar), 5.94 (dd,  $J = 2.2, 1.1$  Hz, 1H, *CH*-9), 5.51 (s, 1H, *CHPh*), 3.99-4.06 (m, 1H, *CH*-3), 3.72-3.89 (m, 3H, *CH*<sub>2</sub>-1, *CH*-5), 2.36-2.45 (m, 2H, *CH*<sub>2</sub>-7), 1.88 (s, 3H, *CH*<sub>3</sub>-8), 1.29-1.88 (m, 6H, *CH*<sub>2</sub>-2, *CH*<sub>2</sub>-4, *CH*<sub>2</sub>-6), 0.92 (s, 9H,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.09, 0.08 (s, 6H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ).

**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\delta$ , ppm) 147.6 (C-8), 138.9, 128.6, 128.2, 126.0 (C-ar), 100.5 (*CHPh*), 75.9 (C-5), 75.0 (C-9), 73.4 (C-3), 58.9 (C-1), 39.0 (C-2), 37.1 (C-4), 35.1 (C-7), 34.0 (C-6), 26.0 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 24.0 (*CH*<sub>3</sub>-8), 18.4 (*SiC*), -5.2, -5.3 ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ).

**IR** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) 2951, 2930, 2858, 1603 (C=C), 1461, 1345, 1255, 1096, 1018, 940.

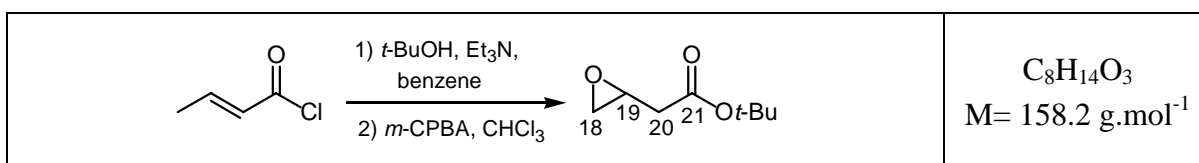
**HRMS (EI)** Calcd. for C<sub>23</sub>H<sub>37</sub>O<sub>3</sub>ISi: 516.15571 Found: 516.15546

Z Diastereoisomer

**<sup>1</sup>H NMR** (δ, ppm) 7.55 (dd, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 1H, ***H***-ar), 7.50 (dd, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 1H, ***H***-ar), 7.33-7.40 (m, 3H, ***H***-ar), 5.89 (dd, *J* = 2.6, 1.2 Hz, 1H, ***CH***-9), 5.55 (s, 1H, ***CHPh***), 3.99-4.06 (m, 1H, ***CH***-3), 3.72-3.89 (m, 3H, ***CH***<sub>2</sub>-1, ***CH***-5), 2.36-2.45 (m, 2H, ***CH***<sub>2</sub>-7), 1.93 (s, 3H, ***CH***<sub>3</sub>-8), 1.29-1.88 (m, 6H, ***CH***<sub>2</sub>-2, ***CH***<sub>2</sub>-4, ***CH***<sub>2</sub>-6), 0.92 (s, 9H, SiC(***CH***<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.09, 0.08 (s, 6H, Si(***CH***<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (δ, ppm) 147.3 (C-8), 139.0, 128.5, 128.1, 126.1 (C-ar), 100.4 (***CHPh***), 76.2 (C-5), 74.5 (C-9), 73.4 (C-3), 58.9 (C-1), 39.1 (C-2), 37.2 (C-4), 34.5 (C-7), 33.2 (C-6), 26.0 (SiC(***CH***<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 23.4 (***CH***<sub>3</sub>-8), 18.4 (SiC), -5.2, -5.3 (Si(***CH***<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

## VII. Première synthèse énantiosélective du fragment C16-C21

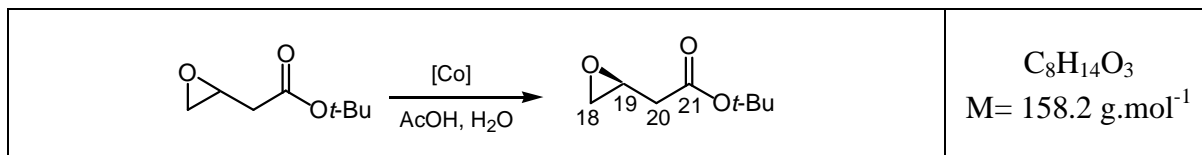
***tert*-Butyl 3,4-epoxybutanoate****(±)-71**

Reference: *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 1235-1236.

Crotonyl chloride (13.3 mL, 0.14 mol) was slowly added through a dropping funnel to a stirred solution of *tert*-butyl alcohol (18.7 mL, 0.18 mol, 1.4 equiv) and triethylamine (19.5 mL, 0.14 mol) in benzene (30 mL) at rt. After 30 min, the slurry was filtered through Celite to remove  $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HCl}$  and concentrated *in vacuo* to provide the crude *tert*-butyl vinylacetate. It was then diluted in chloroform (100 mL) and slowly added through a dropping funnel to a stirred solution of dried 70% *m*-CPBA (48 g, 0.19 mol) in chloroform (200 mL) at 0°C. The mixture was stirred overnight at rt, filtered and diluted with chloroform. The solution was washed twice with a 10% aqueous  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  solution and a saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  solution then brine, dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated *in vacuo*. Distillation under reduced pressure provided the epoxide (±)-71 (15.5 g, 70% for 2 steps) as a colorless liquid.

$^1\text{H NMR}$  ( $\delta$ , ppm) 3.20-3.25 (m, 1H, **CH**-19), 2.81 (q,  $J = 4.4$  Hz, 1H, **CH**-18), 2.52 (dd,  $J = 4.4, 2.8$  Hz, 1H, **CH**-18), 2.40-2.51 (m, 2H, **CH**<sub>2</sub>-20), 1.45 (s, 9H, **C(CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

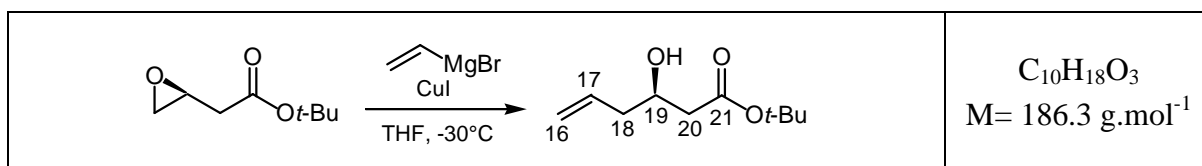
$^{13}\text{C NMR}$  ( $\delta$ , ppm) 169.5 (C-21), 80.9 (OC), 48.0 (C-19), 46.4 (C-18), 39.0 (C-20), 27.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**(S)-tert-Butyl 3,4-epoxybutanoate**
**71**


Reference: *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1235-1236.

Racemic epoxide ( $\pm$ )-**71** (3.16 g, 20.0 mmol) was added to (*S,S*)-*N,N'*-bis(3,5-di-*tert*-butylsalicylidene)-1,2-cyclohexanediamino cobalt-(II) (60 mg, 0.1 mmol, 0.5 mol%) followed by acetic acid (23  $\mu\text{L}$ , 0.4 mmol, 2.0 mol%). The flask was cooled to 0°C and THF (0.2 mL) and H<sub>2</sub>O (0.2 mL, 11 mmol, 0.55 equiv) were added. The mixture was stirred at rt for 12 hours. The residue was purified by distillation under reduced pressure to afford the (*S*)-epoxide **71** (1.48 g, 94%<sup>164</sup>) as a colorless oil. Spectral data were identical with those of the racemate ( $\pm$ )-**71**. The *ee* > 98% was determined by HPLC analysis of the *tert*-butyl (*S*)-3-hydroxy-4-(naphthalen-1-ylsulfanyl)-butyrate with a chiracel OD column.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  -4.9 (*c* 1.5, CHCl<sub>3</sub>)

**tert-Butyl (R)-3-hydroxyhex-5-enoate**
**72**


<sup>164</sup> The kinetic resolution yield is expressed as a percentage of the theoretical maximum yield of 50%.



To a stirred suspension of copper (I) iodide (190 mg, 1.0 mmol, 0.5 equiv) in THF (10 mL) was added vinylmagnesium bromide (1M THF solution, 10 mL, 10 mmol, 5 equiv) dropwise at  $-30^{\circ}\text{C}$ . After 30 min, epoxide **71** (316 mg, 2.00 mmol) in THF (2 mL) was slowly added to the mixture. After stirring at  $-30^{\circ}\text{C}$  for 2 hours, the reaction was quenched with a saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution, filtered and extracted with ether. The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/ether 80:20) to afford the homoallylic alcohol **72** (294 mg, 79%) as a colorless oil.

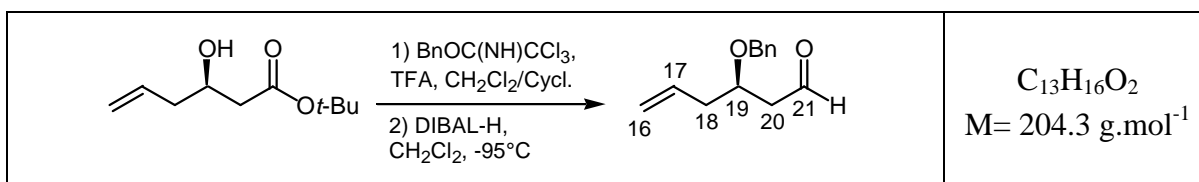
**$^1\text{H}$  NMR** ( $\delta$ , ppm) 5.87 (ddt,  $J = 16.5, 10.7, 7.1$  Hz, 1H, **CH**-17), 5.13 (dm,  $J = 16.9$  Hz, 1H, **CH**-16), 5.12 (dm,  $J = 10.0$  Hz, 1H, **CH**-16), 4.08 (dtd,  $J = 9.3, 6.4, 3.4$  Hz, 1H, **CH**-19), 3.17 (s, 1H, **OH**), 2.48 (dd,  $J = 16.4, 3.4$  Hz, 1H, **CH**-20), 2.39 (dd,  $J = 16.4, 8.9$  Hz, 1H, **CH**-20), 2.28-2.35 (m, 2H, **CH**<sub>2</sub>-18), 1.47 (s, 9H, **C(CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\delta$ , ppm) 172.4 (C-21), 134.2 (C-17), 118.0 (C-16), 81.3 (OC), 67.5 (C-19), 41.6 (C-18), 40.9 (C-20), 28.1 (**C(CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**IR** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) 3566, 3080, 2981, 2932, 1711 (C=O), 1642 (C=C), 1601, 1477, 1456, 1394, 1369, 1345, 1257, 1216, 1155, 1048.

**MS** (DI, CI,  $\text{NH}_3$ ) 148, 187 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), 204 ( $\text{M}+\text{NH}_4^+$ ).

**$[\alpha]^{25}_{\text{D}}$**  -27.1 ( $c$  1.5,  $\text{CHCl}_3$ )

**(R)-3-benzyloxyhex-5-enal****73**

To a solution of the alcohol **72** (552 mg, 3 mmol) in cyclohexane/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2:1, 15 mL) were added dropwise benzyl 2,2,2-trichloroacetimidate (1.2 mL, 6.0 mmol, 2.0 equiv) and trifluoromethanesulfonic acid (1 drop). The reaction mixture was stirred overnight at rt. After dilution with ether, the solution was washed with a saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution and brine, dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/ether 95:5) to afford a mixture of the corresponding benzyl alcohol and the saponified product.

To a solution of this mixture in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 mL) at -95°C (N<sub>2</sub> (l)/acetone) was added diisobutylaluminium hydride (1M CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> solution, 2.8 mL, 2.8 mmol) very slowly. The resulting solution was stirred for 1 hour at -95°C. 10 mL of AcOEt, 20 mL of a saturated aqueous Rochelle's salt solution and 20 mL of ether were added and the mixture was stirred for 2 hours at rt. The aqueous phase was extracted with ether and the combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography with a gradient of ether in petroleum ether (10:90, 20:80, 30:70) to afford the aldehyde **73** (428 mg, 70% for 2 steps) as a yellow oil.

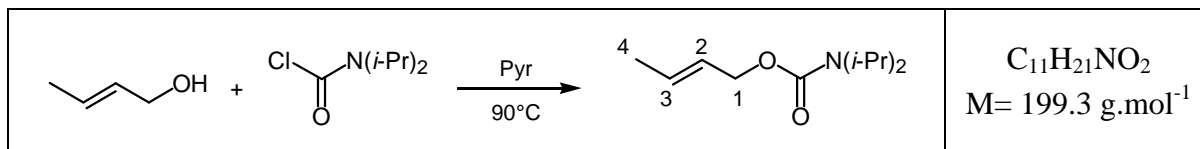
**<sup>1</sup>H NMR** (δ, ppm) 9.79 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, **CH**-21), 7.30-7.36 (m, 5H, **H**-ar), 5.83 (ddt, *J* = 17.6, 9.7, 7.2 Hz, 1H, **CH**-17), 5.14 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H, **CH**-16), 5.13 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, **CH**-16), 4.64 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, **CHPh**), 4.53 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, **CHPh**), 4.05 (tt, *J* = 7.4, 4.6 Hz, 1H, **CH**-19), 2.70 (ddd, *J* = 16.4, 7.4, 2.4 Hz, 1H, **CH**-20), 2.58 (ddd, *J* = 16.4, 4.6, 2.4 Hz, 1H, **CH**-20), 2.39-2.47 (m, 2H, **CH**<sub>2</sub>-18).

**<sup>13</sup>C NMR** (δ, ppm) 201.2 (C-21), 137.7, 133.2, 128.2, 127.5 (C-ar, C-17), 118.1 (C-16), 73.3 (C-19), 70.9 (CH<sub>2</sub>Ph), 47.7 (C-20), 37.9 (C-18).

**IR** (ν, cm<sup>-1</sup>, CDCl<sub>3</sub>) 3065, 3030, 2863, 2728, 1724 (C=O), 1640 (C=C), 1496, 1454, 1396, 1347, 1308, 1206, 1094, 1028.

**MS** (DI, CI, NH<sub>3</sub>) 91, 108, 161, 169, 187, 205 (M+H<sup>+</sup>), 222 (M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>).

**[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>** -45.0 (c 1.5, CHCl<sub>3</sub>)

**(E)-But-2-enyl-*N,N*-diisopropylcarbamate****67**

Reference: *Chem. Ber.* **1985**, 118, 2822-2851.

To a solution of freshly distilled crotyl alcohol (2.56 mL, 30.0 mmol) in pyridine (3.6 mL, 45 mmol, 1.5 equiv) was added in one portion *N,N*-diisopropylcarbamoyl chloride (4.9 g, 30 mmol) and the mixture was stirred at rt until complete dissolution (~20 min) then heated at 90°C overnight under vigorous stirring. After cooling, about 12 g of crushed ice were added. After 10 min of stirring, a cold 12N aqueous HCl solution (6 mL) was added dropwise and the reaction mixture was partitioned between ether and water. The aqueous layer was extracted with ether and the combined organic extracts were washed with water, a saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  solution and brine, dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by distillation under reduced pressure (~90°C / 0.1 mmHg) to afford the carbamate **67** (5.42 g, 91%) as a colorless oil.

**$^1\text{H}$  NMR** ( $\delta$ , ppm) 5.75 (dqt,  $J = 15.2, 6.4, 1.1$  Hz, 1H, **CH-3**), 5.60 (dtq,  $J = 15.2, 6.3, 1.5$  Hz, 1H, **CH-2**), 4.50 (dt,  $J = 6.3, 1.1$  Hz, 2H, **CH<sub>2</sub>-1**), 3.70-4.25 (m, 2H, **NCH**), 1.70 (dd,  $J = 6.4, 1.2$  Hz, 3H, **CH<sub>3</sub>-4**), 1.20 (d,  $J = 6.8$  Hz, 12H, **N(C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>2</sub>**).

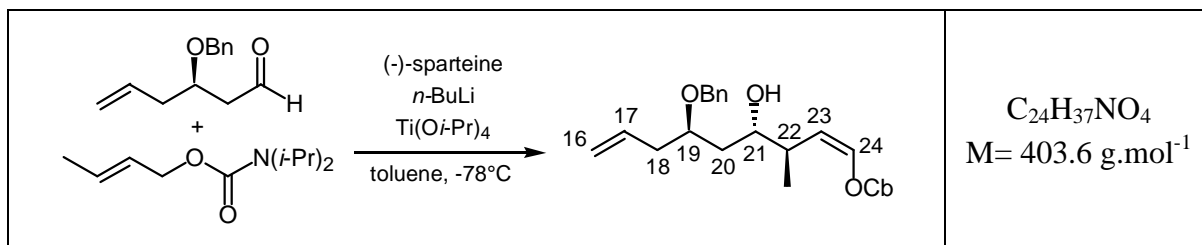
**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\delta$ , ppm) 155.6 (C=O), 129.5 (C-3), 126.5 (C-2), 65.3 (C-1), 45.9 (NC), 21.1 (NC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 17.7 (C-4).

**IR** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) 2969, 2937, 2879, 1696, 1542, 1476, 1439, 1368, 1313, 1219, 1158, 1134, 1085, 1049.

**MS** (DI, CI,  $\text{NH}_3$ ) 102, 146, 156, 184, 200 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), 217 ( $\text{M}+\text{NH}_4^+$ ).

## (1Z,6R)-6-Benzyloxy-4-hydroxy-3-methylnona-1,8-dienyl-N,N-diisopropylcarbamate

77



*n*-Butyllithium (1.3 M hexane solution, 470  $\mu\text{L}$ , 0.61 mmol, 1.1 equiv) was added dropwise to a solution of crotyl carbamate **67** (112 mg, 0.56 mmol) and (-)-sparteine (155  $\mu\text{L}$ , 0.67 mmol, 1.20 equiv) in toluene (2 mL) at  $-78^\circ\text{C}$ . After 1 hour at  $-78^\circ\text{C}$ , a  $-78^\circ\text{C}$  solution of titanium tetraisopropoxide (495  $\mu\text{L}$ , 1.67 mmol, 3.00 equiv) in toluene (1.5 mL) was rapidly added *via* cannula. The resulting red solution was stirred for 30 min at  $-78^\circ\text{C}$  and a solution of aldehyde **73** (102 mg, 0.5 mmol, 0.9 equiv) in toluene (1 mL) was slowly added. After 2 hours at  $-78^\circ\text{C}$ , the reaction mixture was quenched with a 3M aqueous HCl solution (5 mL). The solution was then allowed to warm to rt and the aqueous layer was extracted with ether. The combined organic extracts were washed with water then brine, dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography with a gradient of ether in petroleum ether (20:80, 30:70) to afford 152 mg (75%) of a 1:1 mixture of two unseparable diastereomers (C-19/C-21: *syn/anti*) a/b (**77dia/77**) of the desired vinylcarbamate as a colorless oil.

**$^1\text{H}$  NMR** ( $\delta$ , ppm) 7.28-7.35 (m, 10H, *H*-ar), 7.09 (d,  $J = 6.5$  Hz, 1H, *CH*-24a), 7.07 (d,  $J = 6.5$  Hz, 1H, *CH*-24b), 5.81 (ddt,  $J = 17.2, 10.2, 7.1$  Hz, 2H, *CH*-17), 5.06-5.14 (m, 4H, *CH*<sub>2</sub>-16), 4.74 (dd,  $J = 9.9, 6.5$  Hz, 1H, *CH*-23b), 4.72 (dd,  $J = 10.0, 6.5$  Hz, 1H, *CH*-23a), 4.70 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1H, *CH*bPh), 4.64 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H, *CH*aPh), 4.52 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H, *CH*aPh), 4.47 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1H, *CH*bPh), 4.00-4.20 (m, 2H, *NCH*b), 3.70-3.90 (m, 6H, *CH*-19, *CH*-21, *NCH*a), 3.52 (br s, 2H, *OH*), 2.65-2.77 (m, 2H, *CH*-22), 2.32-2.49 (m, 4H, *CH*<sub>2</sub>-18), 1.57-1.77 (m, 4H, *CH*<sub>2</sub>-20), 1.18-1.38 (m, 24H, *N*(*C*(*CH*<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 1.06 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H, *CH*<sub>3</sub>-22a), 1.05 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H, *CH*<sub>3</sub>-22b).

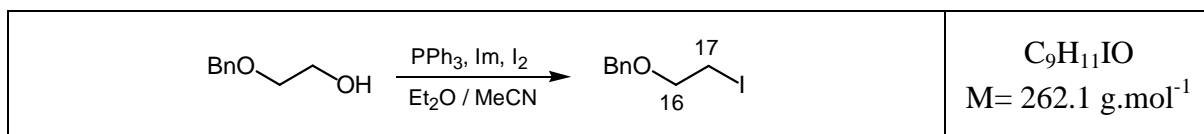
**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\delta$ , ppm) 152.6 (C=O), 138.1, 137.4, 135.4, 135.0, 134.2, 133.4, 128.2, 128.1, 127.6 (C-ar, C-24, C-17), 117.5 (C-16b), 117.1 (C-16a), 111.8 (C-23), 79.1, 74.4 (C-21b, C-19b), 75.8, 71.0 (C-21a, C-19a), 71.2 (*CH*<sub>2</sub>aPh), 70.5 (*CH*<sub>2</sub>bPh), 46.5, 45.3 (*NC*), 37.9, 37.8, 37.6, 36.2, 36.0 (C-22, C-20, C-18), 21.3 (*NC*(*CH*<sub>3</sub>)<sub>2</sub>b), 20.0 (*NC*(*CH*<sub>3</sub>)<sub>2</sub>a), 17.1 (*CH*<sub>3</sub>-22b), 16.6 (*CH*<sub>3</sub>-22a),

**IR** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) 3480, 2970, 1702, 1438, 1370, 1307, 1210, 1135, 1064.

**MS** (DI, CI,  $\text{NH}_3$ ) 128, 153, 259, 404 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

## VIII. Deuxième synthèse énantiosélective du fragment C16-C21

### 2-Benzyloxyethyl iodide



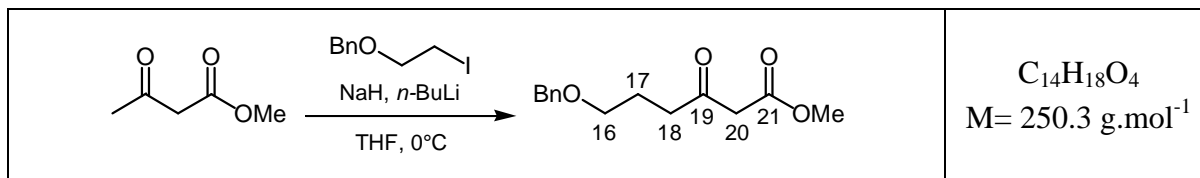
Reference: *J. Org. Chem.* **1998**, *12*, 4151-4157.

To a solution of 2-benzyloxyethanol (4.7 g, 31 mmol) in a mixture of ether (40 mL) and acetonitrile (15 mL) were added triphenylphosphine (17.9 g, 68.8 mmol, 2.20 equiv) and imidazole (5.3 g, 78 mmol, 2.5 equiv). The mixture was then cooled to 0°C and iodine (15.7 g, 62 mmol, 2 equiv) was added. The reaction was stirred overnight at rt. It was then diluted with petroleum ether and filtered. The solution was washed with a 10% aqueous  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  solution and a saturated aqueous  $\text{CuSO}_4$  solution then brine, dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/ether 90:10) to provide the 2-benzyloxyethyl iodide (7.3 g, 90%) as a clear liquid.

$^1\text{H NMR}$  ( $\delta$ , ppm) 7.40-7.30 (m, 5H, *H*-ar), 4.61 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ -Ph), 3.72 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ -16), 3.35 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ -17). (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)

## Methyl 6-benzyloxy-3-oxohexanoate

81



Reference: *J. Org. Chem.* **1998**, *12*, 4151-4157.

To a stirred suspension of NaH (50% dispersion in mineral oil, 864 mg, 18.0 mmol, 1.20 equiv) in THF (20 mL) at 0°C was added dropwise methyl acetoacetate (1.6 mL, 15 mmol). After 10 min, *n*-butyllithium (1.47 M hexane solution, 12.6 mL, 18.5 mmol, 1.23 equiv) was slowly added. After the mixture had been stirred at 0°C for 10 min, a solution of 2-benzyloxyethyl iodide (3.14 g, 12.0 mmol, 0.80 equiv) in THF (10 mL) was added dropwise. The solution was stirred at rt for 1 hour then quenched with a saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution, filtered and the aqueous phase was extracted with ether. The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/ether 80:20) to afford the ester **81** (3.0 g, 80%) as a yellow oil.

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$ , ppm) 7.28-7.39 (m, 5H, *H*-ar), 4.52 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 3.77 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.54 (t,  $J = 6.1$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ -16), 3.50 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ -20), 2.71 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ -18), 1.97 (tt,  $J = 7.1, 6.1$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ -17).

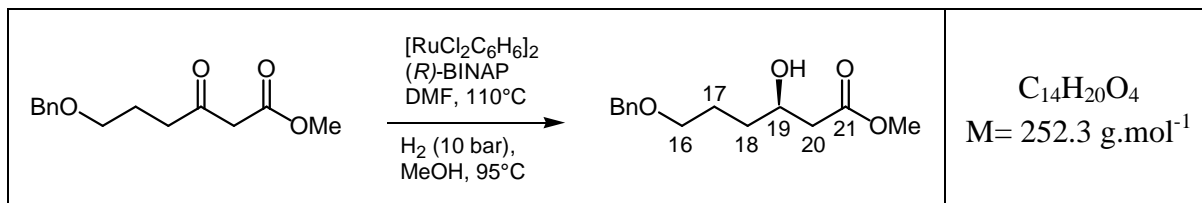
$^{13}\text{C}$  NMR ( $\delta$ , ppm) 202.4 (C-19), 167.7 (C-21), 138.4, 128.4, 127.7, 127.6 (C-ar), 72.9 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 69.0 (C-16), 52.3 ( $\text{OCH}_3$ ), 49.1 (C-20), 39.8 (C-18), 23.7 (C-17).

IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) 3032, 2954, 2863, 1745, 1716 (C=O), 1495, 1454, 1438, 1408, 1362, 1323, 1267, 1202, 1101.

MS (DI, CI,  $\text{NH}_3$ ) 144, 251 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), 268 ( $\text{M}+\text{NH}_4^+$ ).

Methyl (*R*)-6-benzyloxy-3-hydroxyhexanoate

82



Reference: *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 2382-2396.

For the preparation of the catalyst, complex  $[RuCl_2C_6H_6]_2$  (36 mg, 0.055 mmol) and (*R*)-BINAP (75 mg, 0.12 mmol) were dissolved in DMF (5 mL) and stirred at 110°C for 10 min. A solution of ketone **81** (3.76 g, 15.0 mmol) in degassed methanol (10 mL) was added to the catalyst solution and this mixture was transferred to the hydrogenation reactor. The solution was treated with 10 bar hydrogen at 95°C and vigorous stirring for 20 hours. After cooling to rt the dark red solution was concentrated *in vacuo* and purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/ether 70:30) to afford the  $\beta$ -hydroxyester **82** (3.5 g, 93%) as a pale yellow oil. The enantioselectivity was determined by chiral HPLC and found to be 98:2 favoring the desired isomer (chiral OD cel column with a flow rate of 1.0 mL/min and solvent system of 10% isopropanol/hexane).

**$^1H$  NMR** ( $\delta$ , ppm) 7.28-7.36 (m, 5H, *H*-ar), 4.52 (s, 2H,  $CH_2Ph$ ), 4.05 (tq,  $J = 8.1, 4.0$  Hz, 1H,  $CH$ -19), 3.72 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.52 (t,  $J = 6.1$  Hz, 2H,  $CH_2$ -16), 3.28 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1H, *OH*), 2.52 (dd,  $J = 16.3, 4.1$  Hz, 1H,  $CH$ -20), 2.45 (dd,  $J = 16.2, 8.4$  Hz, 1H,  $CH$ -20), 1.69-1.81 (m, 2H,  $CH_2$ -18), 1.47-1.68 (m, 2H,  $CH_2$ -17).

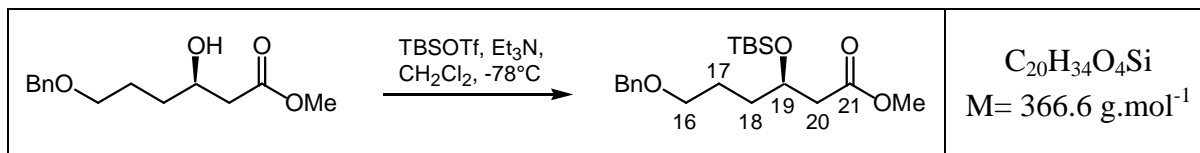
**$^{13}C$  NMR** ( $\delta$ , ppm) 173.1 (C-21), 138.2, 128.3, 127.6, 127.5 (C-ar), 72.9 ( $CH_2Ph$ ), 70.1 (C-16), 67.7 (C-19), 51.2 ( $OCH_3$ ), 41.3 (C-20), 33.6 (C-18), 25.8 (C-17).

**IR** ( $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ,  $CDCl_3$ ) 3444 (*OH*), 2950, 2858, 1737 ( $C=O$ ), 1438, 1201, 1166, 1098, 739, 699.

**HRMS** (EI) Calcd. for  $C_{14}H_{20}O_4$ : 252.13616 Found: 252.13603

**$[a]_D^{25}$**  -8.5 ( $c$  1.0,  $CHCl_3$ )



Methyl (*R*)-6-benzyloxy-3-*tert*-butyldimethylsilyloxyhexanoate

To a solution of the alcohol **82** (252 mg, 1.00 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) at  $-78^\circ\text{C}$  were added dropwise  $\text{Et}_3\text{N}$  (430  $\mu\text{L}$ , 3.0 mmol, 3.0 equiv) and TBSOTf (460  $\mu\text{L}$ , 2.0 mmol, 2.0 equiv). The reaction mixture was stirred for 1 hour at  $-78^\circ\text{C}$  and was quenched by a saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution. The mixture was warmed to rt. The aqueous phase was extracted with ether and the combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/ether 80:20) to afford the corresponding protected alcohol (360 mg, 98%) as a yellow oil.

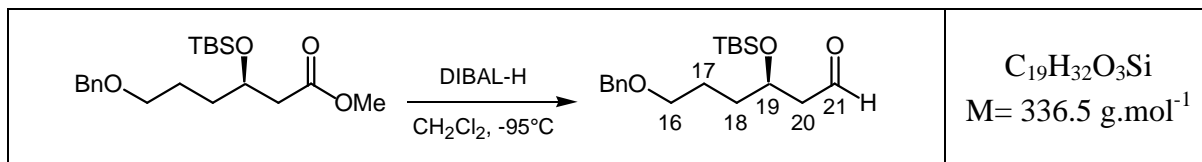
**$^1\text{H}$  NMR** ( $\delta$ , ppm) 7.28-7.35 (m, 5H, *H*-ar), 4.51 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.18 (dq,  $J = 6.8, 5.5$  Hz, 1H, *CH*-19), 3.67 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.48 (dt,  $J = 6.9, 3.6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ -16), 2.49 (dd,  $J = 14.6, 7.2$  Hz, 1H, *CH*-20), 2.43 (dd,  $J = 14.6, 5.6$  Hz, 1H, *CH*-20), 1.63-1.68 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ -18), 1.58-1.61 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ -17), 0.87 (s, 9H,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.07, 0.04 (s, 6H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ).

**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\delta$ , ppm) 172.2 (C-21), 138.6, 128.4, 127.6, 127.5 (C-ar), 72.9 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 70.3 (C-16), 69.2 (C-19), 51.2 ( $\text{OCH}_3$ ), 42.5 (C-20), 34.2 (C-18), 25.8 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 25.3 (C-17), 18.0 (SiC), -4.5, -4.8 ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ).

**IR** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) 2952, 2858, 1731 (C=O), 1444, 1367, 1255, 1095, 872.

**HRMS** (EI) Calcd. for  $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{Si}$ : 366.22264 Found: 366.22220

**$[\alpha]_D^{25}$**  -13.9 (*c* 1.5,  $\text{CHCl}_3$ )

**(R)-6-Benzyloxy-3-tert-butyldimethylsilyloxyhexanal****78**

To a solution of the previous ester (732 mg, 2.00 mmol) in  $CH_2Cl_2$  (6 mL) at  $-95^\circ C$  ( $N_2(l)$ /acetone) was added diisobutylaluminium hydride (1M  $CH_2Cl_2$  solution, 2.8 mL, 2.8 mmol, 1.4 equiv) very slowly. The resulting solution was stirred for 1 hour at  $-95^\circ C$ . 10 mL of AcOEt, 20 mL of a saturated aqueous Rochelle's salt solution and 20 mL of ether were added and the mixture was stirred for 2 hours at rt. The aqueous phase was extracted with ether and the combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous  $MgSO_4$ , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography with a gradient of ether in petroleum ether (10:90, 20:80, 30:70) to afford the aldehyde **78** (605 mg, 90%) as a yellow oil.

**$^1H$  NMR** ( $\delta$ , ppm) 9.81 (t,  $J = 2.5$  Hz, 1H, **CH**-21), 7.28-7.35 (m, 5H, **H**-ar), 4.51 (s, 2H, **CH**<sub>2</sub>Ph), 4.23 (quint,  $J = 5.6$  Hz, 1H, **CH**-19), 3.49 (t,  $J = 5.9$  Hz, 2H, **CH**<sub>2</sub>-16), 2.54 (ddd,  $J = 5.4, 2.4, 1.1$  Hz, 2H, **CH**<sub>2</sub>-20), 1.62-1.67 (m, 4H, **CH**<sub>2</sub>-17, **CH**<sub>2</sub>-18), 0.90 (s, 9H, SiC(**CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.08, 0.07 (s, 6H, Si(**CH**<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**$^{13}C$  NMR** ( $\delta$ , ppm) 202.3 (C-21), 138.5, 128.4, 127.7, 127.6 (C-ar), 72.9 (**CH**<sub>2</sub>Ph), 70.2 (C-16), 68.0 (C-19), 50.8 (C-20), 34.5 (C-18), 25.8 (SiC(**CH**<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.5 (C-17), 18.0 (SiC), -4.4, -4.6 (Si(**CH**<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**IR** ( $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ,  $CDCl_3$ ) 2952, 2859, 1723 (C=O), 1463, 1366, 1255, 1097, 1049, 938.

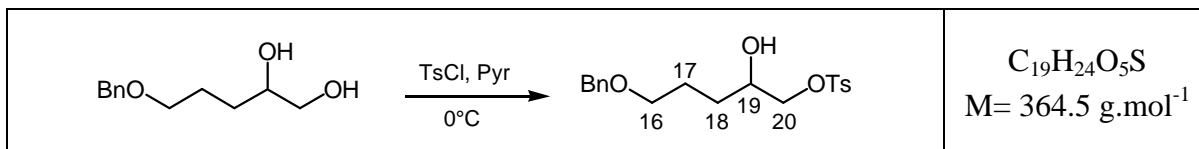
**HRMS** (EI) Calcd. for  $C_{19}H_{32}O_3Si$ : 336.2121 Found: 336.2119

**$[a]_D^{25}$**  -1.93 (*c* 1.5,  $CHCl_3$ )

## IX. Troisième synthèse du fragment C16-C21

## 5-Benzyloxy-2-hydroxypentyl toluene-4-sulfonate

(±)-83



To a solution of diol (±)-**32** (631 mg, 3.00 mmol) in dry pyridine (5 mL) at 0°C was added dropwise a solution of *p*-toluenesulfonyl chloride (745 mg, 3.90 mmol, 1.30 equiv) in pyridine (4 mL). The solution was stirred at 0°C for 24 hours and then poured into a mixture of AcOEt (100 mL) and water (20 mL). The layers were separated and the organic layer was washed with water then a 2N aqueous HCl solution, dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/ethyl acetate 3:1 to 1:1) to afford the product (±)-**83** (766 mg, 70%) as a yellow oil.

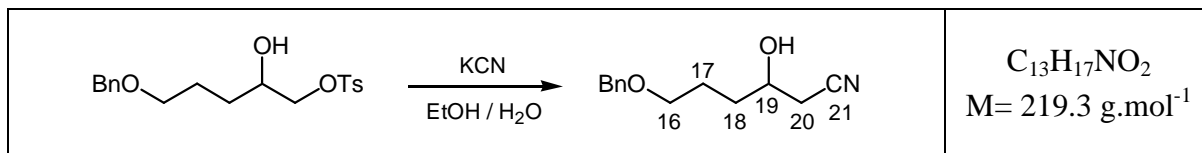
**$^1\text{H}$  NMR** ( $\delta$ , ppm) 7.80 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H, *H*-ar), 7.28-7.36 (m, 7H, *H*-ar), 4.50 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.00 (dd,  $J = 9.9, 4.0$  Hz, 1H, *CH*-20), 3.92 (dd,  $J = 9.9, 6.5$  Hz, 1H, *CH*-20), 3.83-3.89 (m, 1H, *CH*-19), 3.47-3.51 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ -16), 2.92 (bs, 1H, *OH*), 2.46 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{Ph}$ ), 1.63-1.75 (m, 3H,  $\text{CH}_2$ -17, *CH*-18), 1.50 (ddt,  $J = 13.8, 8.3, 7.0$  Hz, 1H, *CH*-18).

**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\delta$ , ppm) 145.0, 137.9, 132.8, 130.0, 128.5, 128.0, 127.8, 127.8 (C-ar), 73.7 (C-20), 73.2 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 70.1 (C-16), 69.2 (C-19), 30.4 (C-18), 25.8 (C-17), 21.7 ( $\text{CH}_3\text{Ph}$ ).

**IR** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) 2931, 2866, 1600, 1454, 1364 ( $\text{SO}_2$ ), 1178, 1097, 972.

**MS** (DI, CI,  $\text{NH}_3$ ) 365 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), 382 ( $\text{M}+\text{NH}_4^+$ ).

## 6-Benzyloxy-3-hydroxyhexanenitrile

(±)-**84**

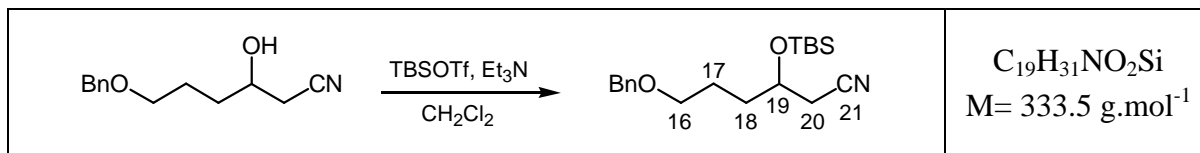
To a solution of (±)-**83** (328 mg, 0.90 mmol) in ethanol (4 mL) was added water (2 mL). The resulting suspension was cooled to 0°C and potassium cyanide (234 mg, 3.60 mmol, 4.00 equiv) was added. The mixture was stirred at rt for 15 hours. It was then diluted with AcOEt and water and extracted with AcOEt. The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/ethyl acetate 1:1) to afford the nitrile (±)-**84** (190 mg, 96%) as an oil.

**$^1\text{H}$  NMR** ( $\delta$ , ppm) 7.30-7.40 (m, 5H, *H*-ar), 4.54 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 3.90-3.97 (m, 1H, *CH*-19), 3.70 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H, *OH*), 3.51-3.60 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ -16), 2.52 (d,  $J = 5.9$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ -20), 1.78-1.87 (m, 3H,  $\text{CH}_2$ -17, *CH*-18), 1.61-1.69 (m, 1H, *CH*-18).

**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\delta$ , ppm) 137.5, 128.6, 128.0, 127.9 (C-ar), 117.8 (C-21), 73.4 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 70.2 (C-16), 67.6 (C-19), 34.7 (C-18), 26.2, 26.0 (C-17, C-20).

**IR** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) 3362, 2932, 2867, 2253 (C= N), 1453, 1366, 1095, 1054.

**MS** (DI, CI,  $\text{NH}_3$ ) 220 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), 237 ( $\text{M}+\text{NH}_4^+$ ).

6-Benzyloxy-3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)hexanenitrile(±)-**85**

To a solution of the alcohol (±)-**84** (366 mg, 1.70 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 mL) at  $-78^\circ\text{C}$  were added dropwise  $\text{Et}_3\text{N}$  (1.2 mL, 8.5 mmol, 5.0 equiv) and TBSOTf (960  $\mu\text{L}$ , 4.3 mmol, 2.5 equiv). The reaction mixture was stirred for 1 hour at  $-78^\circ\text{C}$  and for 1 hour at  $0^\circ\text{C}$ . The reaction was quenched by a saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution and warmed to rt. The aqueous phase was extracted with ether and the combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/ether 80:20) to afford the product (±)-**85** (539 mg, 95%) as a yellow oil.

$^1\text{H NMR}$  ( $\delta$ , ppm) 7.28-7.37 (m, 5H, *H*-ar), 4.51 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 3.98 (dq,  $J = 10.7, 5.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}$ -19), 3.49 (t,  $J = 5.4$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ -16), 2.47 (dd,  $J = 5.5, 3.0$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ -20), 1.62-1.71 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ -17,  $\text{CH}_2$ -18), 0.91 (s, 9H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.12, 0.08 (s, 6H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ).

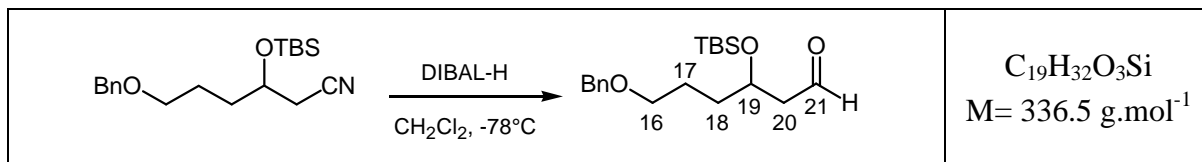
$^{13}\text{C NMR}$  ( $\delta$ , ppm) 138.4, 128.4, 127.7, 127.6 (C-ar), 117.8 (C-21), 73.0 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 69.9 (C-16), 68.2 (C-19), 33.9 (C-18), 26.2, 25.4 (C-17, C-20), 25.8 ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 18.0 (SiC), -4.5, -4.6 ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ).

IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) 3689, 2953, 2860, 2252 (C=N), 1463, 1367, 1256, 1099, 1032.

MS (DI, CI,  $\text{NH}_3$ ) 311, 330 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), 351 ( $\text{M}+\text{NH}_4^+$ ).

6-Benzyloxy-3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)hexanal

(±)-78



To a solution of the nitrile (±)-85 (520 mg, 1.6 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6 mL) at  $-78^\circ\text{C}$  was added diisobutylaluminium hydride (1M  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  solution, 2.4 mL, 2.4 mmol, 1.5 equiv). The resulting solution was stirred for 40 min at  $-78^\circ\text{C}$ . 10 mL of AcOEt, 20 mL of a saturated aqueous Rochelle's salt solution and 20 mL of ether were added and the mixture was stirred for 2 hours at rt. The aqueous phase was extracted with ether and the combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography with a gradient of ether in petroleum ether (10:90, 20:80, 30:70) to afford the aldehyde (±)-78 (415 mg, 79%) as a yellow oil.

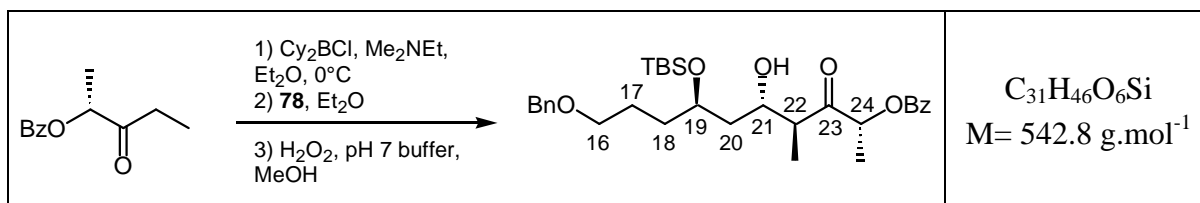
$^1\text{H NMR}$  ( $\delta$ , ppm) 9.81 (t,  $J = 2.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}$ -21), 7.28-7.35 (m, 5H,  $\text{H}$ -ar), 4.51 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.23 (quint,  $J = 5.6$  Hz, 1H,  $\text{CH}$ -19), 3.49 (t,  $J = 5.9$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ -16), 2.54 (ddd,  $J = 5.4, 2.4, 1.1$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ -20), 1.62-1.67 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ -17,  $\text{CH}_2$ -18), 0.90 (s, 9H,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.08, 0.07 (s, 6H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ).

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\delta$ , ppm) 202.3 (C-21), 138.5, 128.4, 127.7, 127.6 (C-ar), 72.9 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 70.2 (C-16), 68.0 (C-19), 50.8 (C-20), 34.5 (C-18), 25.8 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 25.5 (C-17), 18.0 ( $\text{SiC}$ ), -4.4, -4.6 ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ).

## X. Synthèse énantiosélective du fragment C16-C25

(1*R*,3*S*,4*S*,6*R*)-9-Benzyloxy-6-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4-hydroxy-1,3-dimethyl-2-oxononyl benzoate

88

Reference: *Synthesis* **1998**, 639-652.

To a cooled ( $-78^\circ\text{C}$ ) solution of chlorodicyclohexylborane<sup>165</sup> (1.3 mL, 6.0 mmol, 6.0 equiv) in ether (6 mL) was added  $\text{Me}_2\text{NEt}$  (780  $\mu\text{L}$ , 7.2 mmol, 7.2 equiv), followed by benzyl (*R*)-1-methyl-2-oxobutanoate<sup>126</sup> (618 mg, 3.00 mmol, 3.00 equiv) in ether (12 mL). The reaction mixture was warmed to  $0^\circ\text{C}$  and stirred for 2 hours before cooling to  $-78^\circ\text{C}$ . Aldehyde **78** (337 mg, 1.00 mmol) in ether (2 mL) was added and the stirring continued for a further 2 hours, before being transferred to the freezer ( $-26^\circ\text{C}$ ) for 16 hours. The reaction was quenched at  $0^\circ\text{C}$  by addition of MeOH (15 mL) and pH 7 buffer (15 mL). A 30% aqueous  $\text{H}_2\text{O}_2$  solution (15 mL) was then added dropwise and the stirring continued for 2 hours. The mixture was partitioned between  $\text{H}_2\text{O}$  (50 mL) and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL) and the aqueous phase was extracted twice with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by two silica gel column chromatographies (petroleum ether/ether 90:10 to 70:30 then dichloromethane/ether 90:10) to afford 390 mg (1.89 mmol) of unreacted ethyl ketone and the aldol **88** (445 mg, 82%) as a yellow oil. Analysis of the  $^1\text{H}$  NMR of the product showed a ratio of diastereoisomers  $> 98:2$ .

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$ , ppm) (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 8.10 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H, *H*-ar), 7.59 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H, *H*-ar), 7.46 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H, *H*-ar), 7.28-7.37 (m, 5H, *H*-ar), 5.45 (q,  $J = 7.0$  Hz, 1H, *CH*-24), 4.51 (s, 2H, *CH*<sub>2</sub>Ph), 4.11 (ddd,  $J = 10.0, 4.9, 2.2$  Hz, 1H, *CH*-21), 4.05 (tt,  $J = 8.7, 4.4$  Hz, 1H, *CH*-19), 3.47 (dd,  $J = 8.7, 4.7$  Hz, 2H, *CH*<sub>2</sub>-16), 2.90 (quint,  $J = 7.2$  Hz, 1H, *CH*-22), 1.57-1.68 (m, 6H, *CH*<sub>2</sub>-17, *CH*<sub>2</sub>-18, *CH*<sub>2</sub>-20), 1.58 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H, *CH*<sub>3</sub>-24), 1.19 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H, *CH*<sub>3</sub>-22), 0.88 (s, 9H, SiC(*CH*<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.08, 0.07 (s, 6H, Si(*CH*<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

<sup>165</sup> Brown, H. C. ; Dhar, R. K. ; Ganesan, K. ; Singaram, B. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 499-504.

**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\delta$ , ppm) 211.2 (C-23), 165.9 (C(O)Ph), 138.6, 133.3, 129.8, 129.7, 128.5, 128.4, 127.7, 127.6 (C-ar), 75.0 (C-24), 72.9 (CH<sub>2</sub>Ph), 70.8, 70.3 (C-16, C-19, C-21), 48.9 (C-22), 39.1 (C-20), 33.2 (C-18), 25.9 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, C-17), 18.0 (SiC), 15.7 (CH<sub>3</sub>-24), 13.8 (CH<sub>3</sub>-22), -4.4, -4.7 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

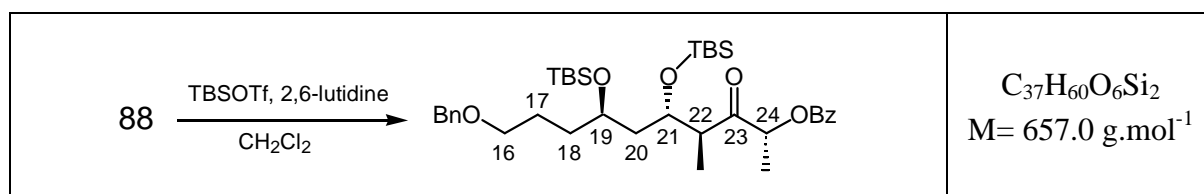
**IR** ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup>, CDCl<sub>3</sub>) 3471, 2950, 2860, 1716 (C=O), 1458, 1266, 1111, 918.

**HRMS** (EI) Calcd. for C<sub>31</sub>H<sub>46</sub>O<sub>6</sub>Si: 542.3064 Found: 542.3071

**[ $\alpha$ ]<sup>25</sup><sub>D</sub>** -22.5 (*c* 1.5, CHCl<sub>3</sub>)

**(1*R*,3*S*,4*S*,6*R*)-9-Benzyloxy-4,6-bis(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1,3-dimethyl-2-oxononyl benzoate**

**93**



To a solution of the alcohol **88** (136 mg, 0.25 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) at 0°C were added dropwise 2,6-lutidine (290  $\mu\text{L}$ , 2.5 mmol, 10 equiv) and TBSOTf (290  $\mu\text{L}$ , 1.25 mmol, 5.0 equiv). The reaction mixture was stirred for 1 hour at rt and was quenched by a saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution. The aqueous phase was extracted with ether and the combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/ether 95:5) to afford the product **93** (155 mg, 94%) as a yellow oil.

**$^1\text{H}$  NMR** ( $\delta$ , ppm) 8.12 (dd,  $J$  = 8.2, 1.0 Hz, 2H, *H*-ar), 7.63 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H, *H*-ar), 7.50 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 2H, *H*-ar), 7.27-7.35 (m, 5H, *H*-ar), 5.47 (q,  $J$  = 6.8 Hz, 1H, *CH*-24), 4.50 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.22 (ddd,  $J$  = 7.4, 5.4, 3.4 Hz, 1H, *CH*-21), 3.82-3.85 (m, 1H, *CH*-19), 3.49 (td,  $J$  = 6.3, 1.7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-16), 3.16 (qd,  $J$  = 6.9, 5.3 Hz, 1H, *CH*-22), 1.50-1.62 (m, 6H, CH<sub>2</sub>-17, CH<sub>2</sub>-18, CH<sub>2</sub>-20), 1.56 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>-24), 1.19 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>-22), 0.88, 0.85 (s, 18H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.08, 0.07, 0.05, 0.04 (s, 12H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).



**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\delta$ , ppm) 208.4 (C-23), 165.8 (C(O)Ph), 138.7, 133.3, 129.9, 129.7, 128.5, 128.4, 127.6, 127.5 (C-ar), 74.5 (C-24), 72.9 (CH<sub>2</sub>Ph), 70.5 (C-16), 70.0, 69.9 (C-19, C-21), 49.8 (C-22), 41.5 (C-20), 34.9 (C-18), 26.0, 25.9 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.2 (C-17), 18.1, 18.0 (SiC), 15.8 (CH<sub>3</sub>-24), 10.9 (CH<sub>3</sub>-22), -3.8, -3.9, -4.1, -4.4 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

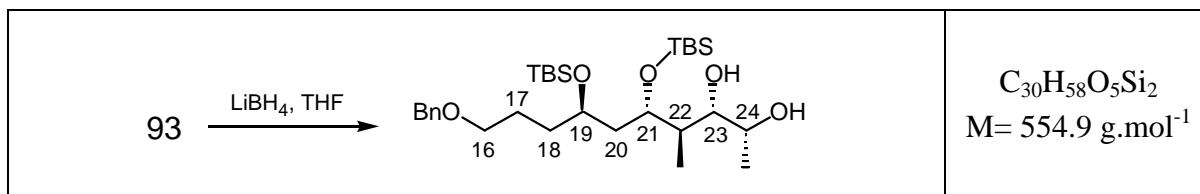
**IR** ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup>, CDCl<sub>3</sub>) 2953, 2932, 2857, 1717 (C=O), 1282, 1102, 1074, 999.

**HRMS** (EI) Calcd. for C<sub>37</sub>H<sub>60</sub>O<sub>6</sub>Si<sub>2</sub>: 656.3929 Found: 656.3958

**$[\alpha]_D^{25}$**  +4.2 (*c* 1.2, CHCl<sub>3</sub>)

**(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*,7*R*)-10-Benzyloxy-5,7-bis(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4-methyldecane-2,3-diol**

**94**



Reference: *Synthesis* **1998**, 639-652.

To a cooled (-78°C) solution of the protected aldol **93** (145 mg, 0.22 mmol) in THF (3 mL) was added LiBH<sub>4</sub> (2M THF solution, 2.2 mL, 4.4 mmol, 20 equiv). The reaction mixture was warmed slowly to rt and stirred for 24 hours, before cooling to 0°C and careful quenching with H<sub>2</sub>O. The mixture was partitioned between H<sub>2</sub>O (15 mL) and ether (25 mL) and the aqueous phase was extracted three times with ether. The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/ether 70:30) to afford the diol **94** (90 mg, 74%) as a yellow oil. Analysis of the <sup>1</sup>H NMR of the product showed a ratio of diastereoisomers > 98:2.

**$^1\text{H}$  NMR** ( $\delta$ , ppm) 7.29-7.36 (m, 5H, *H*-ar), 4.51 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.06 (dt,  $J = 7.2, 3.7$  Hz, 1H, *CH*-21), 3.79-3.86 (m, 2H, *CH*-19, *CH*-24), 3.44-3.55 (m, 3H,  $\text{CH}_2$ -16, *CH*-23), 2.45 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H, *OH*-24), 2.42 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H, *OH*-23), 1.45-1.78 (m, 7H,  $\text{CH}_2$ -17,  $\text{CH}_2$ -18,  $\text{CH}_2$ -20, *CH*-22), 1.17 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ -24), 0.90, 0.89 (s, 18H,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.84 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ -22), 0.10, 0.09 (s, 12H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ).

**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\delta$ , ppm) 138.6, 128.3, 127.6, 125.5 (C-ar), 76.4 (C-23), 72.9 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 72.0 (C-21), 70.6, 70.4 (C-16, C-19), 67.9 (C-24), 41.2, 41.1 (C-20, C-22), 34.6 (C-18), 25.9, 25.8 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 25.2 (C-17), 18.1, 18.0 (SiC), 16.3 ( $\text{CH}_3$ -24), 11.1 ( $\text{CH}_3$ -22), -4.0, -4.1, -4.2, -4.3 ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ).

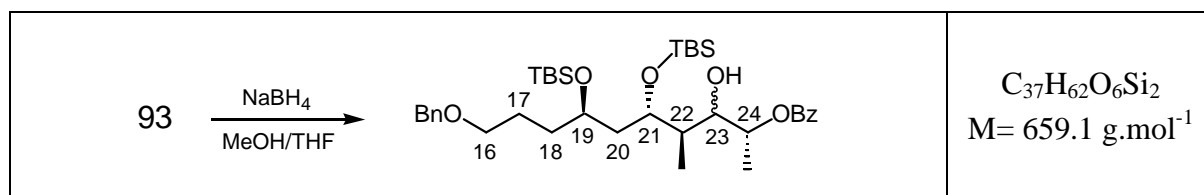
**IR** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) 3691, 3605, 2954, 2932, 2858, 1602, 1465, 1366, 1255, 1062.

**HRMS** (EI) Calcd. for  $\text{C}_{30}\text{H}_{58}\text{O}_5\text{Si}_2$ : 554.3823 Found: 554.3841

**$[\alpha]_D^{25}$**  -18.6 ( $c$  1,  $\text{CHCl}_3$ )

**(1*R*,3*R*,4*S*,6*R*)-9-Benzyloxy-4,6-bis(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-hydroxy-1,3-dimethylnonyl benzoate**

**96**



To a solution of the ketone **93** (20.0 mg, 0.03 mmol) in methanol/THF (1:1, 1 mL) at  $0^\circ\text{C}$  was added  $\text{NaBH}_4$  (6.0 mg, 0.15 mmol, 5.0 equiv). The reaction mixture was stirred overnight at rt and was quenched by a saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution. The aqueous phase was extracted with ether and the combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography with a gradient of ether in petroleum ether (5:95, 10:90, 15:85) to afford the alcohol **96** (15 mg, 76%) in a 9:1 ratio of the 2 epimers at C-23.

Major diastereoisomer

**<sup>1</sup>H NMR** (δ, ppm) 8.05 (dd, *J* = 8.2, 1.1 Hz, 2H, *H*-ar), 7.57 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, *H*-ar), 7.45 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, *H*-ar), 7.27-7.35 (m, 5H, *H*-ar), 5.26 (qd, *J* = 6.4, 2.5 Hz, 1H, *CH*-24), 4.50 (s, 2H, *CH*<sub>2</sub>Ph), 4.20 (dt, *J* = 7.8, 2.9 Hz, 1H, *CH*-21), 3.79-3.83 (m, 1H, *CH*-19), 3.70 (dt, *J* = 9.8, 2.3 Hz, 1H, *CH*-23), 3.46 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, *CH*<sub>2</sub>-16), 2.29 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H, *OH*), 1.79-1.83 (m, 1H, *CH*-22), 1.50-1.70 (m, 6H, *CH*<sub>2</sub>-17, *CH*<sub>2</sub>-18, *CH*<sub>2</sub>-20), 1.36 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, *CH*<sub>3</sub>-24), 0.93 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, *CH*<sub>3</sub>-22), 0.90, 0.88 (s, 18H, SiC(*CH*<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.10, 0.09, 0.09, 0.08 (s, 12H, Si(*CH*<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

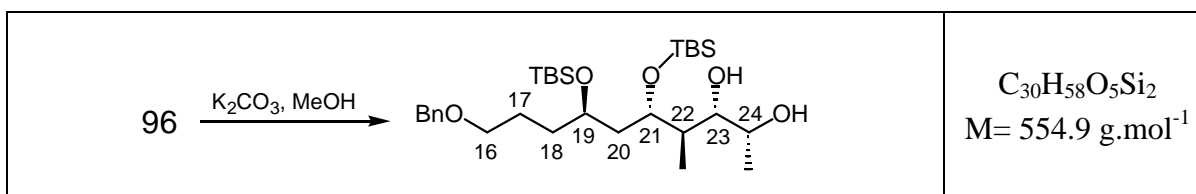
**<sup>13</sup>C NMR** (δ, ppm) 165.9 (C(O)Ph), 138.7, 133.0, 130.6, 129.6, 128.4, 128.3, 127.6, 127.5 (C-ar), 74.9 (C-24), 73.2 (C-23), 72.9 (CH<sub>2</sub>Ph), 71.0, 70.7 (C-19, C-21), 70.5 (C-16), 41.4 (C-20), 40.5 (C-22), 34.9 (C-18), 26.0, 25.9 (SiC(*CH*<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.3 (C-17), 18.1, 18.0 (SiC), 12.7 (CH<sub>3</sub>-24), 10.9 (CH<sub>3</sub>-22), -3.8, -4.1, -4.1, -4.2 (Si(*CH*<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**IR** (ν, cm<sup>-1</sup>, CDCl<sub>3</sub>) 2955, 2932, 2879, 1710 (C=O), 1602, 1459, 1277, 1095, 1062.

**HRMS** (EI) Calcd. for C<sub>37</sub>H<sub>62</sub>O<sub>6</sub>Si<sub>2</sub>: 658.4085 Found: 658.4102

**(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*,7*R*)-10-Benzyloxy-5,7-bis(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4-methyldecane-2,3-diol**

**94**

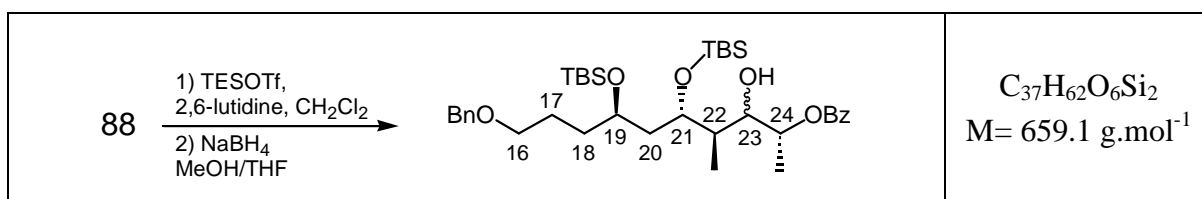


To a solution of ester **96** (13 mg, 0.02 mmol) in methanol (1 mL) was added  $K_2CO_3$  (11 mg, 0.08 mmol, 4 equiv). The suspension was stirred at rt overnight. The solution was then diluted with brine and extracted with  $CH_2Cl_2$ . The combined organic extracts were dried over anhydrous  $MgSO_4$ , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (ether/petroleum ether 40:60) to afford the corresponding diol (10 mg, 90%) as a colorless oil.

NMR data were identical to those of diol **94** and confirmed the stereochemistry of alcohol at C23.

**(1R,3R,4S,6R)-9-Benzyloxy-6-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2-hydroxy-1,3-dimethyl-4-triethylsilyloxynonyl benzoate**

**98**



To a solution of the alcohol **88** (21 mg, 0.04 mmol) in  $CH_2Cl_2$  (1 mL) at  $-78^\circ C$  were added dropwise 2,6-lutidine (20  $\mu L$ , 0.16 mmol, 4.0 equiv) and TBSOTf (27  $\mu L$ , 0.12 mmol, 3.0 equiv). The reaction mixture was stirred for 3 hours at  $0^\circ C$  and was quenched by a saturated aqueous  $NH_4Cl$  solution. The aqueous phase was extracted with ether and the combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous  $MgSO_4$ , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/ether 95:5) to afford the corresponding protected alcohol.

To a solution of the previous ketone in methanol/THF (1:1, 1 mL) at  $0^\circ C$  was added  $NaBH_4$  (6.0 mg, 0.15 mmol). The reaction mixture was stirred overnight at rt and was quenched by a saturated aqueous  $NH_4Cl$  solution. The aqueous phase was extracted with ether and the combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous  $MgSO_4$ , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography with a gradient of ether in petroleum ether (5:95, 10:90, 15:85) to afford the alcohol **98** (17 mg, 68% for 2 steps) in a 7:3 ratio of the 2 epimers at C-23.

Major diastereoisomer

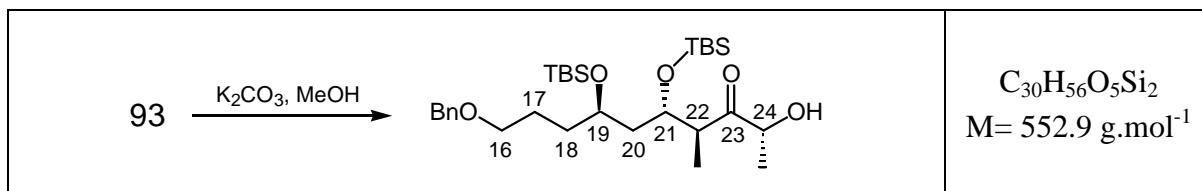
**<sup>1</sup>H NMR** (δ, ppm) 8.05 (dd, *J* = 8.2, 1.0 Hz, 2H, ***H***-ar), 7.57 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, ***H***-ar), 7.45 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, ***H***-ar), 7.27-7.35 (m, 5H, ***H***-ar), 5.26 (qd, *J* = 6.4, 2.5 Hz, 1H, ***CH***-24), 4.50 (s, 2H, ***CH***<sub>2</sub>Ph), 4.20 (dt, *J* = 7.7, 3.0 Hz, 1H, ***CH***-21), 3.80-3.85 (m, 1H, ***CH***-19), 3.70 (dt, *J* = 9.9, 2.3 Hz, 1H, ***CH***-23), 3.46 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, ***CH***<sub>2</sub>-16), 2.40 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, ***OH***), 1.78-1.81 (m, 1H, ***CH***-22), 1.55-1.70 (m, 6H, ***CH***<sub>2</sub>-17, ***CH***<sub>2</sub>-18, ***CH***<sub>2</sub>-20), 1.36 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, ***CH***<sub>3</sub>-24), 0.97 (t, *J* = 7.9 Hz, 9H, Si(***CH***<sub>2</sub>***CH***<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.93 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, ***CH***<sub>3</sub>-22), 0.88 (s, 9H, SiC(***CH***<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.63 (q, *J* = 7.6 Hz, 6H, Si(***CH***<sub>2</sub>***CH***<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.09, 0.07 (s, 6H, Si(***CH***<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (δ, ppm) 165.9 (C(O)Ph), 138.7, 133.0, 130.6, 129.6, 128.4, 128.4, 127.6, 127.5 (C-ar), 75.0 (C-24), 73.2 (C-23), 72.8 (CH<sub>2</sub>Ph), 71.2, 70.7 (C-19, C-21), 70.5 (C-16), 41.5 (C-20), 40.8 (C-22), 34.9 (C-18), 26.0 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.2 (C-17), 18.1 (SiC), 12.7 (CH<sub>3</sub>-24), 11.1 (CH<sub>3</sub>-22), 7.0 (Si(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 5.4 (Si(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -3.8, -4.2 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**IR** (ν, cm<sup>-1</sup>, CDCl<sub>3</sub>) 2955, 2932, 2879, 1710 (C=O), 1602, 1459, 1277, 1095, 1062.

**HRMS** (EI) Calcd. for C<sub>37</sub>H<sub>62</sub>O<sub>6</sub>Si<sub>2</sub>: 658.4085 Found: 658.4101

**[α]<sup>25</sup><sub>D</sub>** -29.2 (*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>)

**(2R,4S,5S,7R)-10-Benzyloxy-5,7-bis(tert-butyldimethylsilyloxy)-2-hydroxy-4-methyldecan-3-one****99**

To a solution of ester **93** (131 mg, 0.20 mmol) in methanol (5 mL) was added  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (41 mg, 0.3 mmol, 1.5 equiv). The suspension was stirred at rt for 2 hours. The solution was then diluted with water and extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The combined organic extracts were dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (ether/petroleum ether 10:90) to afford the alCohol **99** (68 mg, 61%) as a colorless oil.

**$^1\text{H}$  NMR** ( $\delta$ , ppm) 7.27-7.36 (m, 5H, *H*-ar), 4.51 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.27-4.31 (m, 1H, *CH*-24), 4.10 (dt,  $J = 63.8, 3.5$  Hz, 1H, *CH*-21), 3.82-3.88 (m, 1H, *CH*-19), 3.47 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ -16), 3.00 (quint,  $J = 6.9$  Hz, 1H, *CH*-22), 1.55-1.70 (m, 6H,  $\text{CH}_2$ -17,  $\text{CH}_2$ -18,  $\text{CH}_2$ -20), 1.36 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ -24), 1.10 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ -22), 0.89, 0.88 (s, 18H,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.11, 0.09, 0.07, 0.05 (s, 12H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ).

**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\delta$ , ppm) 214.3 (C-23), 138.6, 128.3, 127.6, 127.5 (C-ar), 72.9 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 72.0 (C-24), 70.8 (C-21), 70.4 (C-16), 69.9 (C-19), 48.2 (C-22), 42.3 (C-20), 34.7 (C-18), 25.9, 25.7 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 25.2 (C-17), 19.5 ( $\text{CH}_3$ -24), 18.1, 18.0 (SiC), 12.3 ( $\text{CH}_3$ -22), -3.7, -4.1, -4.1, -4.3 ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ).

**IR** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) 2953, 2933, 2858, 1709 (C=O), 1464, 1367, 1255, 1098, 1065, 1003.

**HRMS** (EI) Calcd. for  $\text{C}_{30}\text{H}_{56}\text{O}_5\text{Si}_2$ : 552.3666 Found: 552.3672

**$[\alpha]_D^{25}$**  -5.5 ( $c$  0.6,  $\text{CHCl}_3$ )

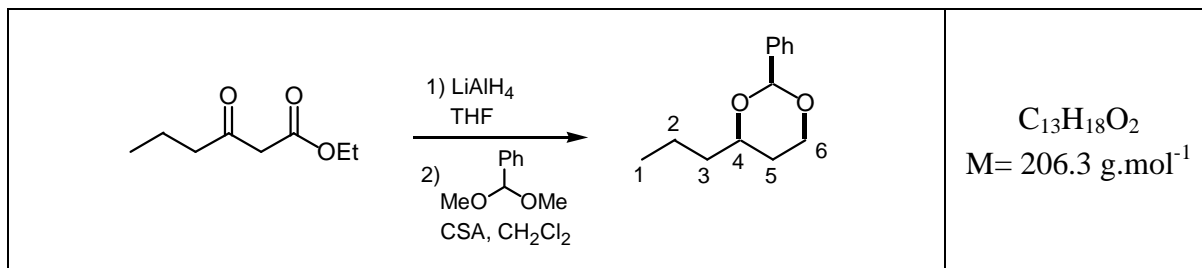
## **XI. Hydrogénation sélective en présence de nickel de Raney**

*General procedure for hydrogenolysis of benzyl groups over Raney nickel catalyst:*

A solution of the benzyl ether and an excess of Raney nickel in absolute ethanol (C = 0.1M) was stirred at rt under 1 atmosphere of H<sub>2</sub>. After the reaction was complete, the catalyst was removed by filtration and the solution concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography to afford the corresponding debenzylated alcohol.

## 2-Phenyl-4-propyl[1,3]dioxane

103



To a stirred solution of ethyl 3-oxohexanoate (965  $\mu\text{L}$ , 6.00 mmol) in ether (60 mL) at  $0^\circ\text{C}$  was added  $\text{LiAlH}_4$  (1.15 g, 30.0 mmol, 5.00 equiv). After being stirred at rt for 2 days, ether and 1M aqueous HCl were added to the mixture at  $0^\circ\text{C}$ . The mixture was extracted with ether. The combined organic extracts were washed with  $\text{H}_2\text{O}$ , then brine, dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/ether 30:70) to give the corresponding diol (191 mg, 27%).

To a solution of this diol (191 mg, 1.60 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) were added benzaldehyde dimethyl acetal (365  $\mu\text{L}$ , 2.40 mmol, 1.50 equiv) and camphorsulfonic acid (20.0 mg, 0.08 mmol, 0.05 equiv) at rt. After the mixture had been stirred overnight,  $\text{Et}_3\text{N}$  was added until pH~7 and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/ether 80:20) to afford the acetal **103** (289 mg, 88%).

**$^1\text{H}$  NMR** ( $\delta$ , ppm) 7.52 (td,  $J = 8.3, 2.1$  Hz, 2H, *H*-ar), 7.18-7.40 (m, 3H, *H*-ar), 5.53 (s, 1H, *CHPh*), 4.29 (ddd,  $J = 11.4, 5.0, 1.2$  Hz, 1H, *CH*-6), 3.98 (ddd,  $J = 12.3, 11.6, 2.6$  Hz, 1H, *CH*-6), 3.86 (ddt,  $J = 10.0, 4.6, 2.4$  Hz, 1H, *CH*-4), 1.83 (ddt,  $J = 12.5, 11.3, 5.0$  Hz, 1H, *CH*-5), 1.67-1.71 (m, 1H, *CH*-3), 1.51-1.60 (m, 4H, *CH*<sub>2</sub>-2, *CH*-3, *CH*-5), 0.97 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz, *CH*<sub>3</sub>-1).

**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\delta$ , ppm) 139.0, 128.7, 128.2, 126.1 (C-ar), 101.2 (*CHPh*), 76.8 (C-4), 67.2 (C-6), 38.2 (C-3), 31.4 (C-5), 18.3 (C-2), 14.1 (C-1).

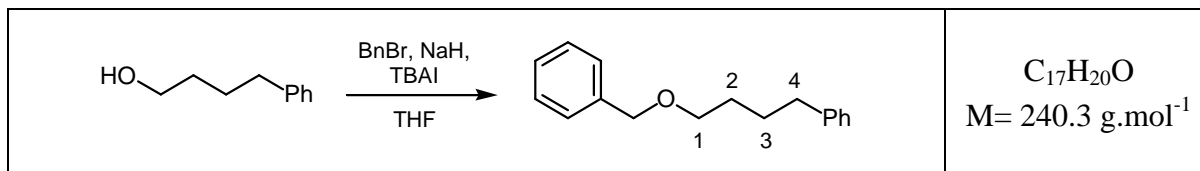
**IR** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) 3037, 2960, 2932, 2863, 1455, 1400, 1363, 1311, 1239, 1212, 1161, 1145, 1109, 1071, 1028, 978.

**MS** (DI, CI,  $\text{NH}_3$ ) 207 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), 224 ( $\text{M}+\text{NH}_4^+$ ).



## 1-Benzyloxy-4-phenylbutane

104



*t*-Butylammonium iodide (150 mg, 0.41 mmol, 10% wt) was added to a stirred suspension of NaH (55% dispersion in mineral oil, 660 mg, 15 mmol, 1.5 equiv) in THF (10 mL). After cooling to 0°C, 4-phenyl-1-butanol (1.54 mL, 10.0 mmol) was added dropwise and the mixture was stirred at rt for 30 min. Benzyl bromide (1.5 mL, 12 mmol, 1.2 equiv) was slowly added at 0°C and the reaction mixture was stirred at rt for 3 hours. The reaction was quenched by careful addition of water and the solution was extracted with ether. The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous  $MgSO_4$ , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography with a gradient of ether in petroleum ether (10:90, 20:80, 30:70) to afford the protected alcohol **104** (2.28 g, 95%) as a colorless oil.

$^1H$  NMR ( $\delta$ , ppm) 7.31-7.43 (m, 8H, *H*-ar), 7.22-7.25 (m, 2H, *H*-ar), 4.55 (s, 2H,  $CH_2Ph$ ), 3.55 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H,  $CH_2-1$ ), 2.69 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H,  $CH_2-4$ ), 1.72-1.78 (m, 4H,  $CH_2-2$ ,  $CH_2-3$ ).

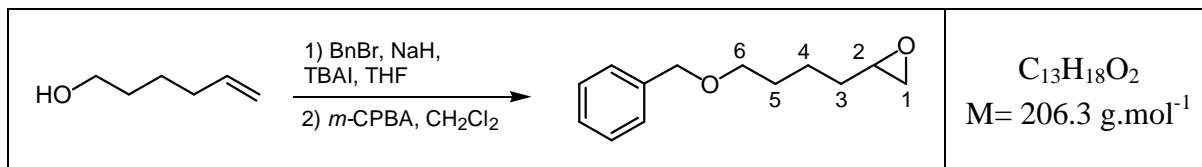
$^{13}C$  NMR ( $\delta$ , ppm) 142.5, 138.7, 128.5, 128.4, 128.3, 127.7, 127.5, 125.7 (C-ar), 73.0 ( $CH_2Ph$ ), 70.3 (C-1), 35.8 (C-4), 29.5 (C-2), 28.1 (C-3).

IR ( $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ,  $CDCl_3$ ) 3690, 3029, 2939, 2861, 1602, 1495, 1454, 1364, 1204, 1102, 1028.

MS (DI, CI,  $NH_3$ ) 219, 241 ( $M+H^+$ ), 258 ( $M+NH_4^+$ ).

## 2-(4-Benzyloxybutyl)oxirane

118



*tert*-Butylammonium iodide (75 mg, 0.20 mmol, 10% wt) was added to a stirred suspension of NaH (75% dispersion in mineral oil, 460 mg, 14.3 mmol, 1.9 equiv) in THF (6 mL). After cooling to 0°C, 5-hexen-1-ol (0.9 mL, 7.5 mmol) was added dropwise and the mixture was stirred at rt for 30 min. Benzyl bromide (1.25 mL, 10.5 mmol, 1.40 equiv) was slowly added at 0°C and the reaction mixture was stirred at rt for 2 hours. The reaction was quenched by careful addition of water and the solution was extracted with ether. The combined organic extracts were washed with water then brine, dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography with a gradient of ether in petroleum ether (0:100, 10:90) to afford the protected alcohol as a colorless oil.

This alcohol was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 mL) and dried 70% *m*-CPBA (2.0 g, 8.1 mmol) was added in small portions. The reaction was stirred overnight at rt. It was then filtered and diluted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The solution was washed twice with a 10% aqueous  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  solution and a saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  solution then brine, dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography with a gradient of ether in petroleum ether (20:80, 30:70) to afford the epoxide **118** (1.3 g, 84% for 2 steps) as a colorless oil.

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$ , ppm) 7.30-7.40 (m, 5H, *H*-ar), 4.56 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 3.54 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ -6), 2.96-3.01 (m, 1H,  $\text{CH}$ -2), 2.79 (dd,  $J = 5.0, 4.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}$ -1), 2.51 (dd,  $J = 5.0, 2.7$  Hz, 1H,  $\text{CH}$ -1), 1.72-1.76 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ -5), 1.60-1.65 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ -3,  $\text{CH}_2$ -4).

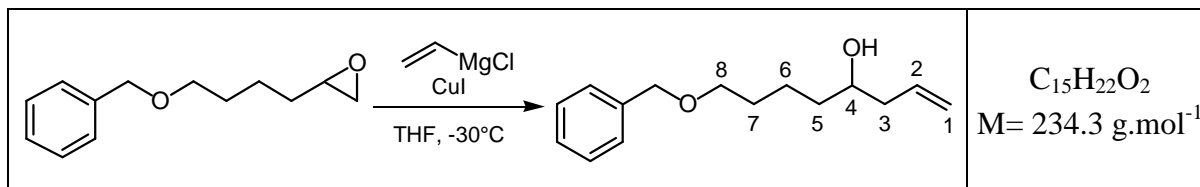
$^{13}\text{C}$  NMR ( $\delta$ , ppm) 138.6, 128.4, 127.7, 127.6 (C-ar), 73.0 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 70.2 (C-6), 52.3 (C-2), 47.1 (C-1), 32.3, 22.8 (C-3, C-4), 29.6 (C-5).

IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) 2938, 2863, 1457, 1365, 1097.

HRMS (EI) Calcd. for  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_2$ : 206.1307 Found: 206.1299

## 8-Benzyloxyoct-1-en-4-ol

119



To a stirred suspension of copper (I) iodide (600 mg, 3.2 mmol, 0.5 equiv) in THF (30 mL) was added vinylmagnesium chloride (15% wt, 18.6 mL, 31.5 mmol, 5.00 equiv) dropwise at  $-30^\circ\text{C}$ . After 30 min, epoxide **118** (1.3 g, 6.3 mmol) in THF (6 mL) was slowly added to the mixture. After stirring at  $-30^\circ\text{C}$  for 2 hours, the reaction was quenched with a saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution, filtered and extracted with ether. The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/ether 80:20) to afford the homoallylic alcohol **119** (2.11 g, 90%) as a colorless oil.

**$^1\text{H}$  NMR** ( $\delta$ , ppm) 7.28-7.38 (m, 5H, *H*-ar), 5.79-5.89 (m, 1H, *CH*-2), 5.14 (d,  $J = 15.4$  Hz, 1H, *CH*-1), 5.13 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H, *CH*-1), 4.52 (s, 2H, *CH*<sub>2</sub>Ph), 3.65 (tt,  $J = 7.6, 4.7$  Hz, 1H, *CH*-4), 3.50 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H, *CH*<sub>2</sub>-8), 2.26-2.31 (m, 1H, *CH*-3), 2.15-2.20 (m, 1H, *CH*-3), 1.93 (s, 1H, OH), 1.62-1.73 (m, 2H, *CH*<sub>2</sub>-7), 1.45-1.60 (m, 4H, *CH*<sub>2</sub>-5, *CH*<sub>2</sub>-6).

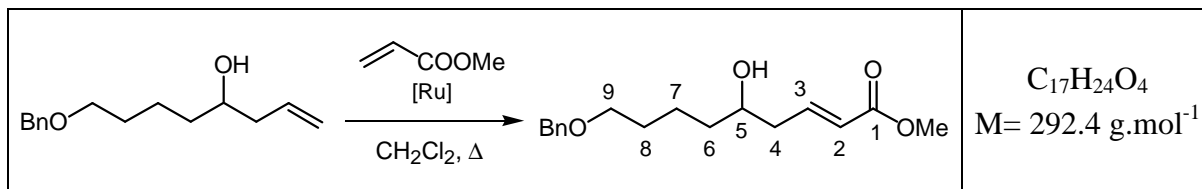
**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\delta$ , ppm) 138.6, 128.4, 127.7, 127.6 (C-ar), 135.0 (C-2), 118.0 (C-1), 73.0 (*CH*<sub>2</sub>Ph), 70.6 (C-4), 70.3 (C-8), 42.0 (C-3), 36.6, 22.4 (C-5, C-6), 29.7 (C-7).

**IR** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) 3608 (OH), 3074, 3031, 2936, 2864, 1640 (C=C), 1454, 1364, 1207, 1096, 1022, 999.

**HRMS** (EI) Calcd. for  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_2$ : 234.1620 Found: 234.1616

Methyl (*E*)-9-benzyloxy-5-hydroxynon-2-enoate

120



**Reference:** *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3172-3174.

[1,3-bis(2,4,6-trimethylphenyl)-4,5-dihydroimidazol-2-ylidene]-[benzylidene] ruthenium (IV) dichloride (second-generation Grubbs' catalyst) (55 mg, 0.07 mmol, 2.5 mol%) was added to a stirred solution of homoallylic alcohol **119** (610 mg, 2.6 mmol) and freshly distilled methyl acrylate (750  $\mu$ L, 8.3 mmol, 3.2 equiv) in  $CH_2Cl_2$  (15 mL) under argon. The reaction mixture was heated overnight at reflux. The mixture was then cooled to rt, concentrated *in vacuo* and directly purified by silica gel column chromatography with a gradient of ether in petroleum ether (10:90, 20:80, 30:70) to afford exclusively the (*E*)-isomer **120** (706 mg, 93%).

**$^1H$  NMR** ( $\delta$ , ppm) 7.28-7.36 (m, 5H, *H*-ar), 6.99 (dt,  $J = 15.4, 7.4$  Hz, 1H, *CH*-3), 5.91 (dt,  $J = 15.7, 1.3$  Hz, 1H, *CH*-2), 4.50 (s, 2H, *CH*<sub>2</sub>Ph), 3.72-3.75 (m, 1H, *CH*-5), 3.73 (s, 3H, *OCH*<sub>3</sub>), 3.48 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H, *CH*<sub>2</sub>-9), 2.31-2.35 (m, 1H, *CH*-4), 2.31-2.35 (ddd,  $J = 14.7, 7.5, 1.3$  Hz, 1H, *CH*-4), 1.92 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H, *OH*), 1.62-1.67 (m, 2H, *CH*<sub>2</sub>-8), 1.44-1.52 (m, 4H, *CH*<sub>2</sub>-6, *CH*<sub>2</sub>-7).

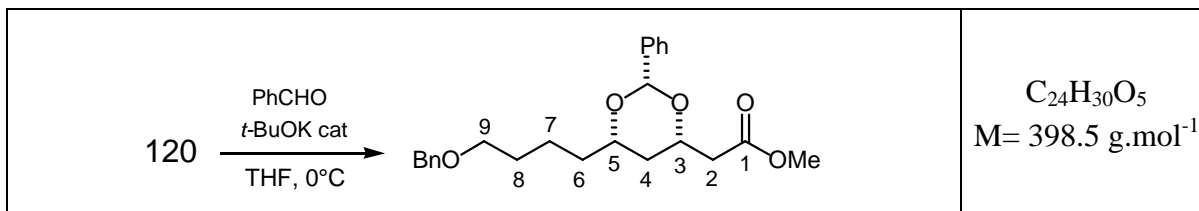
**$^{13}C$  NMR** ( $\delta$ , ppm) 166.8 (C-1), 145.7 (C-3), 138.5, 128.4, 127.7, 127.6 (C-ar), 123.4 (C-2), 73.0 (*CH*<sub>2</sub>Ph), 70.4 (C-5), 70.2 (C-9), 51.5 (*OCH*<sub>3</sub>), 40.2 (C-4), 37.0, 22.4 (C-6, C-7), 29.6 (C-8).

**IR** ( $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ,  $CDCl_3$ ) 3612 (*OH*), 2942, 2863, 1716 (C=O), 1657 (C=C), 1440, 1281, 1098.

**HRMS** (EI) Calcd. for  $C_{17}H_{24}O_4$ : 292.1675 Found: 292.1678

## Methyl [6-(4-benzyloxybutyl)-2-phenyl[1,3]dioxan-4-yl]acetate

105



Reference: *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2446-2453.

To a solution of the homoallylic alcohol **120** (248 mg, 0.85 mmol) in THF (5 mL) at 0°C was added freshly distilled benzaldehyde (105  $\mu\text{L}$ , 1.01 mmol, 1.10 equiv), followed by *t*-BuOK (10 mg, 0.09 mmol, 0.1 equiv). The resulting solution was stirred for 15 min at 0°C. This sequence (addition/stirring) was repeated twice. The reaction mixture was quenched with a saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution and diluted with ether. The aqueous phase was extracted with ether and the combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated *in vacuo*. Analysis of the  $^1\text{H}$  NMR of the crude product showed a ratio of diastereoisomers > 98:2. The residue was purified by silica gel column chromatography with a gradient of ether in petroleum ether (10:90, 20:80, 30:70) to afford the acetal **105** (240 mg, 71%) as a yellow oil.

$^1\text{H}$  NMR ( $\delta$ , ppm) 7.49-7.52 (m, 2H, *H*-ar), 7.31-7.40 (m, 8H, *H*-ar), 5.56 (s, 1H, *CHPh*), 4.56 (s, 2H, *CH*<sub>2</sub>Ph), 4.35 (dddd,  $J = 13.4, 6.9, 4.2, 2.4$  Hz, 1H, *CH*-3), 3.87-3.93 (m, 1H, *CH*-5), 3.76 (s, 3H, *OCH*<sub>3</sub>), 3.54 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H, *CH*<sub>2</sub>-9), 2.79 (dd,  $J = 15.7, 7.0$  Hz, 1H, *CH*-2), 2.57 (dd,  $J = 15.7, 6.2$  Hz, 1H, *CH*-2), 1.56-1.81 (m, 7H, *CH*-4, *CH*<sub>2</sub>-6, *CH*<sub>2</sub>-7, *CH*<sub>2</sub>-8), 1.48-1.55 (m, 1H, *CH*-4).

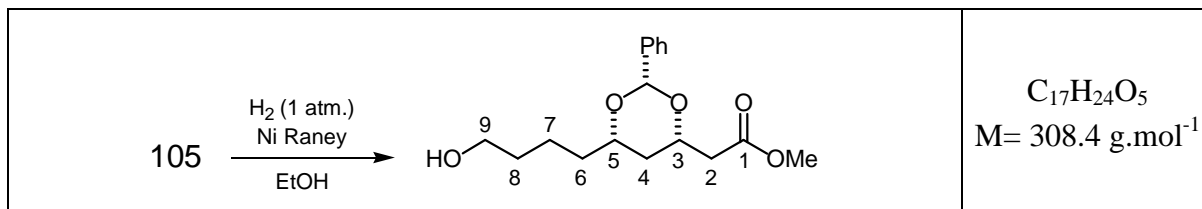
$^{13}\text{C}$  NMR ( $\delta$ , ppm) 171.3 (C-1), 138.6, 138.5, 128.7, 128.4, 128.2, 127.7, 127.6, 126.1 (C-ar), 100.6 (*CHPh*), 76.6 (C-5), 73.2 (C-3), 73.0 (*CH*<sub>2</sub>Ph), 70.3 (C-9), 51.8 (*OCH*<sub>3</sub>), 40.8 (C-2), 36.6 (C-4), 35.7 (C-6), 29.7 (C-8), 21.8 (C-7).

IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) 2930, 2858, 1734 (C=O), 1453, 1438, 1352, 1202, 1163, 1100, 1027.

MS (DI, CI,  $\text{NH}_3$ ) 291, 293, 399 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), 416 ( $\text{M}+\text{NH}_4^+$ ).

## Methyl [6-(4-hydroxybutyl)-2-phenyl[1,3]dioxan-4-yl]acetate

106



Alcohol **106** was obtained according to the general procedure described above from the corresponding benzyl alcohol **105**.

Scale: 0.1-2 mmol

Yield: 70-80%

**$^1\text{H}$  NMR** ( $\delta$ , ppm) 7.48-7.50 (m, 2H, *H*-ar), 7.27-7.36 (m, 3H, *H*-ar), 5.56 (s, 1H, *CH*Ph), 4.32 (dtd,  $J = 10.6, 6.6, 2.1$  Hz, 1H, *CH*-3), 3.85-3.89 (m, 1H, *CH*-5), 3.72 (s, 3H, *OCH*<sub>3</sub>), 3.66-3.71 (m, 2H, *CH*<sub>2</sub>-9), 2.75 (dd,  $J = 15.6, 7.2$  Hz, 1H, *CH*-2), 2.53 (dd,  $J = 15.6, 6.4$  Hz, 1H, *CH*-2), 1.41-1.75 (m, 7H, *CH*-4, *CH*<sub>2</sub>-6, *CH*<sub>2</sub>-7, *CH*<sub>2</sub>-8), 1.29-1.38 (m, 1H, *CH*-4).

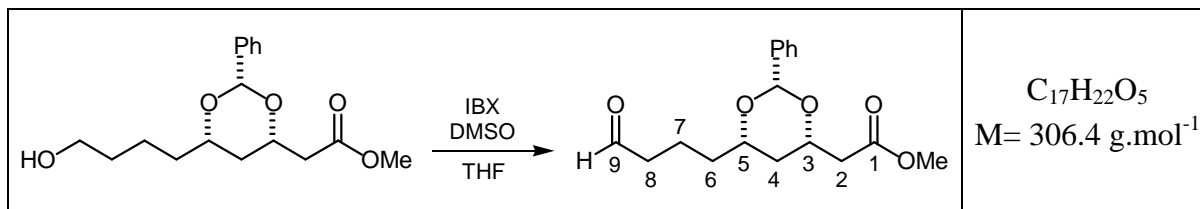
**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\delta$ , ppm) 171.2 (C-1), 138.5, 128.7, 128.2, 126.1 (C-ar), 100.7 (*CH*Ph), 76.6 (C-5), 73.2 (C-3), 62.8 (C-9), 51.8 (*OCH*<sub>3</sub>), 40.8 (C-2), 36.6 (C-4), 35.6 (C-6), 32.6 (C-8), 21.3 (C-7).

**IR** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) 3689, 3623, 2945, 2866, 1734 (C=O), 1453, 1438, 1347, 1213, 1117, 1018, 938.

**MS** (DI, CI,  $\text{NH}_3$ ) 185, 203, 291, 309 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), 326 ( $\text{M}+\text{NH}_4^+$ ).

## Methyl [6-(4-oxobutyl)-2-phenyl[1,3]dioxan-4-yl]acetate

121



To a stirred solution of 2-iodoxybenzoic acid (2.46 g, 8.80 mmol, 2.00 equiv) in DMSO (12 mL) was added a solution of the alcohol **106** (1.35 g, 4.40 mmol) in THF (8 mL) at rt. After the solution had been stirred overnight, 20 mL of water and 20 mL of ether were added. The mixture was stirred for 2 hours to form a white precipitate, which was then filtered. The aqueous phase was extracted with ether. The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ether 70:30) to afford the aldehyde **121** (1.16 g, 86%) as a colorless oil.

$^1\text{H NMR}$  ( $\delta$ , ppm) 9.78 (s, 1H, **CH**-9), 7.47-7.49 (m, 2H, **H**-ar), 7.33-7.38 (m, 3H, **H**-ar), 5.56 (s, 1H, **CHPh**), 4.32 (dtd,  $J = 11.1, 6.8, 2.2$  Hz, 1H, **CH**-3), 3.86-3.90 (m, 1H, **CH**-5), 3.71 (s, 3H, **OCH**<sub>3</sub>), 2.75 (dd,  $J = 15.7, 6.9$  Hz, 1H, **CH**-2), 2.53 (dd,  $J = 15.7, 6.2$  Hz, 1H, **CH**-2), 2.51 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H, **CH**<sub>2</sub>-8), 1.52-1.90 (m, 5H, **CH**-4, **CH**<sub>2</sub>-6, **CH**<sub>2</sub>-7), 1.46 (dt,  $J = 11.3, 13.3$  Hz, 1H, **CH**-4).

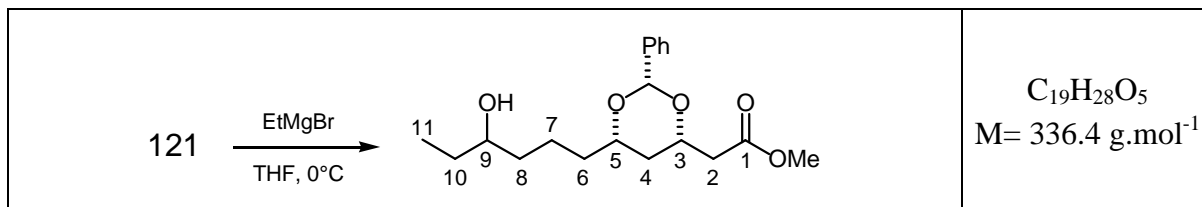
$^{13}\text{C NMR}$  ( $\delta$ , ppm) 202.3 (C-9), 171.2 (C-1), 138.4, 128.7, 128.2, 126.1 (C-ar), 100.7 (CHPh), 76.2 (C-5), 73.2 (C-3), 51.8 (OCH<sub>3</sub>), 43.7 (C-8), 40.7 (C-2), 36.4 (C-4), 35.1 (C-6), 17.8 (C-7).

**IR** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) 2953, 1726 (C=O), 1438, 1347, 1214, 1119, 1096, 1016, 941.

**MS** (DI, CI,  $\text{NH}_3$ ) 201, 307 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), 324 ( $\text{M}+\text{NH}_4^+$ ).

## Methyl [6-(4-hydroxyhexyl)-2-phenyl[1,3]dioxan-4-yl]acetate

108



Reference: *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 363-371.

To a solution of the aldehyde **121** (960 mg, 3.1 mmol) in THF (10 mL) at 0°C was added ethylmagnesium bromide (1M THF solution, 4.0 mL, 4.0 mmol, 1.3 equiv) dropwise. After stirring at 0°C for 1 hour, the reaction was quenched with a saturated aqueous  $NH_4Cl$  solution, filtered and the aqueous phase was extracted with ether. The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous  $MgSO_4$ , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/ether 70:30) to afford the alcohol **108** (787 mg, 75%) as a colorless oil.

**$^1H$  NMR** ( $\delta$ , ppm) 7.45-7.53 (m, 2H, *H*-ar), 7.31-7.42 (m, 3H, *H*-ar), 5.60 (s, 1H, *CHPh*), 4.32 (dtd,  $J = 11.2, 6.6, 2.2$  Hz, 1H, *CH*-3), 3.84-3.90 (m, 1H, *CH*-5), 3.72 (s, 3H, *OCH*<sub>3</sub>), 3.50-3.56 (m, 1H, *CH*-9), 2.75 (dd,  $J = 15.7, 7.0$  Hz, 1H, *CH*-2), 2.53 (dd,  $J = 15.7, 6.2$  Hz, 1H, *CH*-2), 1.69-1.78 (m, 1H, *CH*-4), 1.40-1.62 (m, 9H, *CH*-4, *CH*<sub>2</sub>-6, *CH*<sub>2</sub>-7, *CH*<sub>2</sub>-8, *CH*<sub>2</sub>-10), 0.95 (t, 3H,  $J = 7.4$  Hz, *CH*<sub>3</sub>-11).

**$^{13}C$  NMR** ( $\delta$ , ppm) 171.2 (C-1), 138.6, 128.7, 128.2, 126.1 (C-ar), 100.7 (*CHPh*), 76.6 (C-5), 73.2 (C-3), 73.1 (C-9), 51.8 (*OCH*<sub>3</sub>), 40.8 (C-2), 36.8 (C-4), 36.6 (C-6), 35.8 (C-8), 31.2 (C-10), 21.2 (C-7), 9.9 (C-11).

**IR** ( $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ,  $CDCl_3$ ) 3613, 2940, 2874, 1734 (C=O), 1438, 1347, 1214, 1112, 1013, 937.

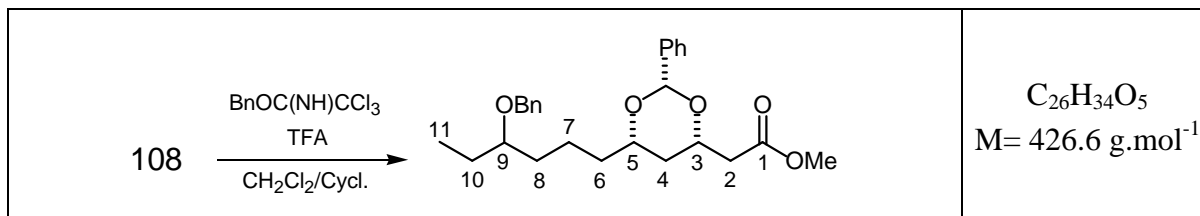
**MS** (DI, CI,  $NH_3$ ) 321, 337 ( $M+H^+$ ), 354 ( $M+NH_4^+$ ).

Analysis	Element:	Carbon	Hydrogen
	Calcd. (%)	67.83	8.39
	Found (%)	67.84	8.41



## Methyl [6-(4-benzyloxyhexyl)-2-phenyl][1,3]dioxan-4-yl]acetate

107



To a solution of the alcohol **108** (188 mg, 0.56 mmol) in cyclohexane/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2:1, 3 mL) were added dropwise benzyl 2,2,2-trichloroacetimidate (260  $\mu$ L, 1.4 mmol, 2.5 equiv) and trifluoromethanesulfonic acid (1 drop). The reaction mixture was stirred overnight at rt. After dilution with ether, the solution was washed with a saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution and brine, dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/ether 95:5) to afford the benzyl alcohol **107** (219 mg, 92%) as an oil.

**<sup>1</sup>H NMR** ( $\delta$ , ppm) (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 7.47-7.53 (m, 2H, *H*-ar), 7.25-7.37 (m, 8H, *H*-ar), 5.57 (s, 1H, *CH*Ph), 4.55 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, *CH*Ph), 4.49 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, *CH*Ph), 4.32 (dtd, *J* = 11.1, 6.6, 2.3 Hz, 1H, *CH*-3), 3.83-3.87 (m, 1H, *CH*-5), 3.72 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.31-3.38 (m, 1H, *CH*-9), 2.76 (dd, *J* = 15.7, 7.0 Hz, 1H, *CH*-2), 2.54 (dd, *J* = 15.7, 6.2 Hz, 1H, *CH*-2), 1.68-1.74 (m, 1H, *CH*-4), 1.45-1.65 (m, 9H, *CH*-4, *CH*<sub>2</sub>-6, *CH*<sub>2</sub>-7, *CH*<sub>2</sub>-8, *CH*<sub>2</sub>-10), 0.94 (t, 3H, *J* = 7.4 Hz, *CH*<sub>3</sub>-11).

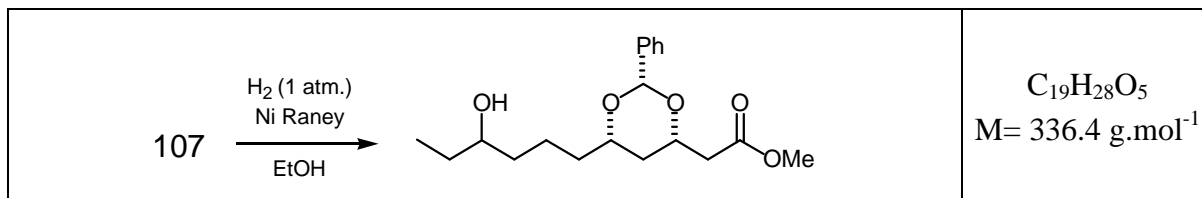
**<sup>13</sup>C NMR** ( $\delta$ , ppm) (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) 171.2 (C-1), 139.0, 138.5, 128.6, 128.3, 128.1, 127.7, 127.4, 126.1 (C-ar), 100.5 (*CH*Ph), 79.9 (*CH*<sub>2</sub>Ph), 76.6 (C-5), 73.1 (C-3), 70.7 (C-9), 51.8 (OCH<sub>3</sub>), 40.7 (C-2), 36.4 (C-4), 35.9 (C-6), 33.2 (C-8), 26.2 (C-10), 20.8 (C-7), 9.5 (C-11).

**IR** ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup>, CDCl<sub>3</sub>) 3689, 3606, 3033, 2941, 2867, 1734 (C=O), 1496, 1454, 1438, 1347, 1264, 1119, 1065, 1027, 931.

**MS** (DI, CI, NH<sub>3</sub>) 319, 427 (M+H<sup>+</sup>), 444 (M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>).

## Methyl [6-(4-hydroxyhexyl)-2-phenyl[1,3]dioxan-4-yl]acetate

108



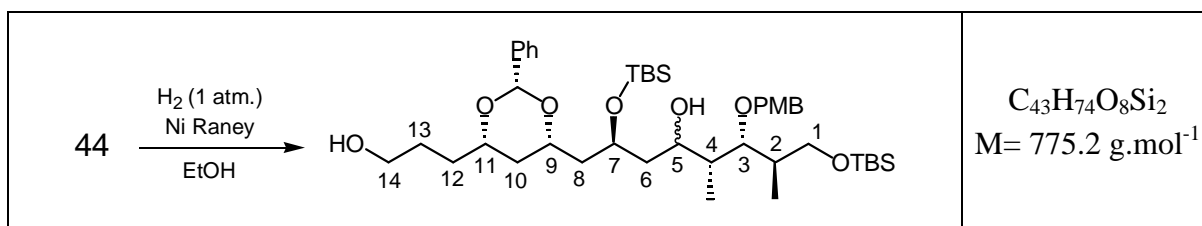
Alcohol **108** was obtained according to the general procedure described above from the corresponding benzyl alcohol **107**.

Scale: 0.2-0.3 mmol

Yield: 72-85%

(2*S*,5*R*,6*R*,7*R*)-2,8-Bis-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-[(2*S*,4*S*,6*S*)-6-(3-hydroxypropyl)-2-phenyl-1,3-dioxan-4-yl]-6-(4-methoxybenzyloxy)-5,7-dimethyloctan-4-ol

109



Alcohol **109** was obtained according to the general procedure described above from the corresponding benzyl alcohol **44** (20 mg, 0.02 mmol).

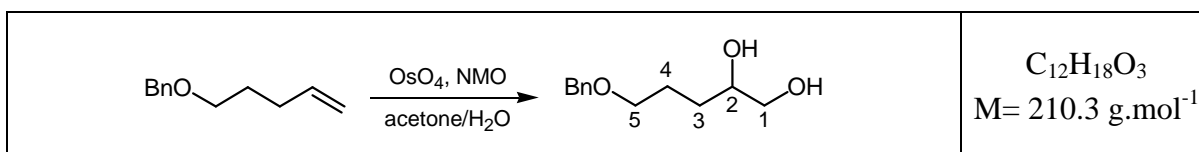
Yield: 81-86%

**$^1\text{H}$  NMR** ( $\delta$ , ppm) 7.49 (dd,  $J = 7.7, 1.7$  Hz, 2H, **H**-ar), 7.26-7.45 (m, 3H, **H**-ar), 7.25 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, **H**-ar), 6.86 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, **H**-ar), 5.50 (s, 1H, **CHPh**), 4.55 (s, 2H, **CH<sub>2</sub>Ph**), 4.18-4.26 (m, 1H, **CH-7**), 3.98 (tt,  $J = 9.3, 2.9$  Hz, 1H, **CH-9**), 3.84-3.86 (m, 1H, **CH-11**), 3.75 (dd,  $J = 9.3, 1.8$  Hz, 1H, **CH-3**), 3.78 (s, 3H, **OCH<sub>3</sub>**), 3.59-3.71 (m, 5H, **CH<sub>2</sub>-1**, **CH-5**, **CH<sub>2</sub>-14**), 2.94 (s, 1H, **OH**), 1.36-1.89 (m, 11H, **CH-2**, **CH-4**, **CH-10**, **CH<sub>2</sub>-6**, **CH<sub>2</sub>-8**, **CH<sub>2</sub>-12**, **CH<sub>2</sub>-13**), 1.34-1.37 (m, 1H, **CH-10**), 0.95, 0.94 (s, 18H, **SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>**), 0.84, 0.82 (d,  $J = 7.0$  Hz, 6H, **CH<sub>3</sub>-2**, **CH<sub>3</sub>-4**), 0.10, 0.05 (s, 12H, **Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>**).

**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\delta$ , ppm) 159.1, 138.6, 131.5, 129.2, 128.7, 128.2, 126.1, 113.8 (C-ar), 100.6 (CHPh), 79.0 (C-3), 76.9 (C-11), 73.5 (CH<sub>2</sub>Ph), 73.3 (C-9), 71.7 (C-5), 68.5 (C-7), 65.2 (C-1), 62.8 (C-14), 55.3 (OCH<sub>3</sub>), 44.3 (C-8), 43.4, 40.8 (C-4, C-6), 38.7 (C-2), 37.6 (C-10), 32.5 (C-12), 28.7 (C-13), 26.0, 25.9 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.4, 18.0 (SiC), 14.4 (CH<sub>3</sub>-2), 10.5 (CH<sub>3</sub>-4), -5.3, -5.4 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

Analysis	Element:	Carbon	Hydrogen
	Calcd. (%)	66.62	9.62
	Found (%)	66.75	9.59

### 5-Benzyloxypentane-1,2-diol



To a solution of 1-benzyloxy-4-pentene (528 mg, 3 mmol) in acetone/H<sub>2</sub>O (5:1, 10 mL) were added *N*-methylmorpholine *N*-oxide hydrate (810 mg, 6.0 mmol, 2.0 equiv) followed by an OsO<sub>4</sub> solution (0.04M *t*-BuOH solution, 3.75 mL, 0.15 mmol, 0.05 equiv). The mixture was stirred overnight at rt. The reaction was quenched with a saturated aqueous Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> solution and extracted with ether. The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/ether 30:70 to 0:100) to afford the corresponding diol (630 mg, quant.) as an oil.

**$^1\text{H}$  NMR** ( $\delta$ , ppm) 7.27-7.37 (m, 5H, *H*-ar), 4.54 (s, 2H, *CH*<sub>2</sub>Ph), 3.70-3.74 (m, 1H, *CH*-2), 3.61-3.66 (m, 1H, *CH*-1), 3.52-3.57 (m, 2H, *CH*<sub>2</sub>-5), 3.44-3.49 (m, 1H, *CH*-1), 3.14 (bs, 1H, *OH*), 2.05 (bs, 1H, *OH*), 1.78 (quint, *J* = 6.7 Hz, 2H, *CH*<sub>2</sub>-4), 1.64 (dddd, *J* = 11.4, 7.5, 6.8, 3.8 Hz, 1H, *CH*-3), 1.52 (ddt, *J* = 14.0, 8.7, 7.0 Hz, 1H, *CH*-3).

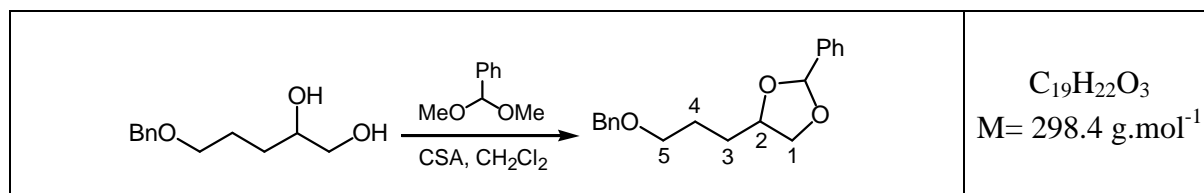
**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\delta$ , ppm) 137.9, 128.4, 127.7, 127.7 (C-ar), 73.1 (*CH*<sub>2</sub>Ph), 71.9 (C-2), 70.4 (C-5), 66.7 (C-1), 30.6 (C-3), 26.1 (C-4).

**IR** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) 3604, 3396, 2977, 2932, 2872, 1454, 1383, 1366, 1110, 1071, 953.

**MS** (DI, CI,  $\text{NH}_3$ ) 211 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), 228 ( $\text{M}+\text{NH}_4^+$ ).

#### 4-(3-Benzyloxypentyl)-2-phenyl[1,3]dioxolane

110



To a solution of the previous diol (420 mg, 2.0 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 mL) were added benzaldehydedimethyl acetal (450  $\mu\text{L}$ , 3.0 mmol, 1.5 equiv) and camphorsulfonic acid (24 mg, 0.1 mmol, 0.05 equiv) at rt. After the mixture had been stirred overnight,  $\text{Et}_3\text{N}$  was added until pH~7 and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/ether 80:20) to afford the acetal **110** (595 mg, quant.) as a 3:1 mixture of diastereoisomers.

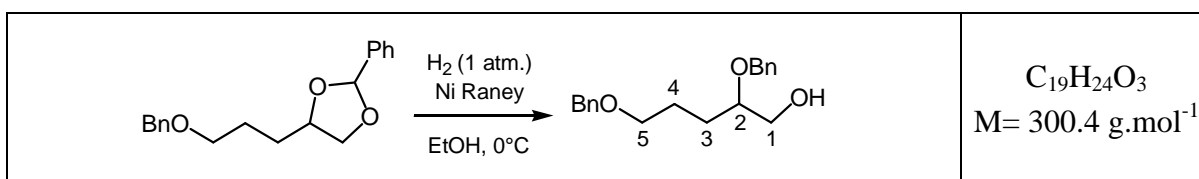
#### Major diastereoisomer

**$^1\text{H}$  NMR** ( $\delta$ , ppm) 7.42-7.50 (m, 2H, *H*-ar), 7.29-7.37 (m, 8H, *H*-ar), 5.81 (s, 1H, *CH*Ph), 4.52 (s, 2H, *CH*<sub>2</sub>Ph), 4.22-4.27 (m, 1H, *CH*-2), 4.12 (dd, *J* = 7.6, 6.8 Hz, 1H, *CH*-1), 3.71 (dd, *J* = 7.6, 6.8 Hz, 1H, *CH*-1), 3.48-3.57 (m, 2H, *CH*<sub>2</sub>-5), 1.76-1.87 (m, 4H, *CH*<sub>2</sub>-3, *CH*<sub>2</sub>-4).

**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\delta$ , ppm) 138.5, 137.9, 129.3, 128.5, 128.4, 127.7, 127.6, 126.7 (C-ar), 104.1 (CHPh), 76.8 (C-2), 73.0 (CH<sub>2</sub>Ph), 70.1 (C-1), 70.0 (C-5), 30.3 (C-3), 26.1 (C-4).

**IR** ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup>, CDCl<sub>3</sub>) 3034, 2947, 2871, 1711, 1602, 1495, 1455, 1407, 1379, 1366, 1310, 1293, 1220, 1092, 1067, 1027.

**MS** (DI, CI, NH<sub>3</sub>) 299 (M+H<sup>+</sup>), 316 (M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>).

**2,5-Bis-benzyloxypentan-1-ol****112**

Alcohol **112** was obtained according to the general procedure described above from the corresponding benzyl alcohol **110** (92 mg, 0.3 mmol). The solution was stirred for 3 hours at 0°C to afford 23 mg of the starting material and the product **112** (59 mg, 66%, 86% based on 25% recovered starting material).

**$^1\text{H}$  NMR** ( $\delta$ , ppm) 7.30-7.45 (m, 10H, *H*-ar), 4.67 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H, CHPh), 4.57 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H, CHPh), 4.56 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 3.72-3.79 (m, 1H, CH-1), 3.57-3.63 (m, 2H, CH-1, CH-2), 3.53 (t,  $J = 6.1$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-5), 2.09 (bs, 1H, OH), 1.67-1.80 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-3, CH<sub>2</sub>-4).

**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\delta$ , ppm) 137.7, 137.6, 127.7, 127.6, 127.0, 126.9, 126.8, 126.7 (C-ar), 78.6 (C-2), 72.2 (CH<sub>2</sub>Ph), 70.8 (CH<sub>2</sub>Ph), 69.4 (C-5), 63.4 (C-1), 26.7, 24.8 (C-3, C-4).

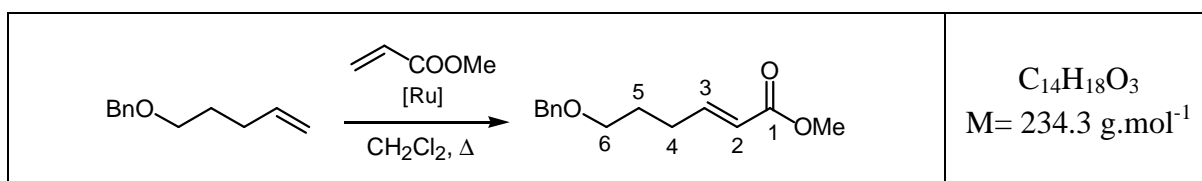
**IR** ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup>, CDCl<sub>3</sub>) 3585, 3032, 2930, 2866, 1602, 1496, 1454, 1361, 1206, 1091.

**MS** (DI, CI, NH<sub>3</sub>) 301 (M+H<sup>+</sup>), 318 (M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>).

Analysis	Element:	Carbon	Hydrogen
	Calcd. (%)	75.97	8.05
	Found (%)	75.43	7.83

Methyl (*E*)-6-benzyloxyhex-2-enoate

115



Second-generation Grubbs' catalyst (64 mg, 0.08 mmol, 2.5 mol%) was added to a stirred solution of 1-benzyloxy-4-pentene (528 mg, 3 mmol) and freshly distilled methyl acrylate (810  $\mu\text{L}$ , 9 mmol, 3 equiv) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) under argon. The reaction mixture was heated at reflux overnight. The mixture was then cooled to rt, concentrated *in vacuo* and directly purified by silica gel column chromatography with a gradient of ether in petroleum ether (10:90, 20:80, 30:70) to afford exclusively the (*E*)-isomer **115** (634 mg, 90%).

**$^1\text{H}$  NMR** ( $\delta$ , ppm) 7.27-7.36 (m, 5H, *H*-ar), 6.99 (dt,  $J = 15.6, 7.0$  Hz, 1H, *CH*-3), 5.84 (dt,  $J = 15.6, 1.6$  Hz, 1H, *CH*-2), 4.51 (s, 2H, *CH*<sub>2</sub>Ph), 3.74 (s, 3H, *OCH*<sub>3</sub>), 3.50 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H, *CH*<sub>2</sub>-6), 2.33 (qd,  $J = 7.1, 1.6$  Hz, 2H, *CH*<sub>2</sub>-4), 1.78 (qd,  $J = 7.1, 6.4$  Hz, 2H, *CH*<sub>2</sub>-5).

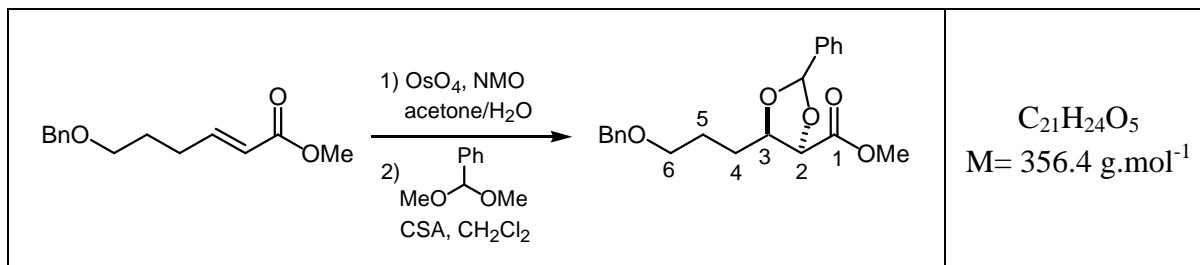
**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\delta$ , ppm) 167.1 (C-1), 149.0 (C-3), 138.4, 128.4, 127.7, 127.6 (C-ar), 121.3 (C-2), 73.0 (*CH*<sub>2</sub>Ph), 69.3 (C-6), 51.5 (*OCH*<sub>3</sub>), 29.0 (C-4), 28.2 (C-5).

**IR** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) 3031, 2951, 2861, 1713 (C=O), 1658 (C=C), 1495, 1454, 1438, 1312, 1282, 1209, 1171, 1102, 1045, 981.

**MS** (DI, CI,  $\text{NH}_3$ ) 203, 235 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), 252 ( $\text{M}+\text{NH}_4^+$ ).

## Methyl 5-(3-benzyloxypropyl)-2-phenyl[1,3]dioxolane-4-carboxylate

113



To a solution of alkene **115** (234 mg, 1.00 mmol) in acetone/H<sub>2</sub>O (1:1, 3 mL) were added *N*-methylmorpholine *N*-oxide hydrate (540 mg, 4.0 mmol, 4.0 equiv) followed by an OsO<sub>4</sub> solution (0.04M *t*-BuOH solution, 2.5 mL, 0.1 mmol, 0.1 equiv). The mixture was stirred at rt for 3 hours. The reaction was quenched with a saturated aqueous Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> solution and extracted with ether. The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/ether 30:70) to give the corresponding diol (194 mg, 72%).

To a solution of these diastereoisomers (194 mg, 0.72 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 mL) were added benzaldehyde dimethyl acetal (165 μL, 1.10 mmol, 1.50 equiv) and camphorsulfonic acid (8.0 mg, 0.04 mmol, 0.05 equiv) at rt. After the mixture had been stirred overnight, Et<sub>3</sub>N was added until pH~7 and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/ether 80:20) to afford the acetal **113** (212 mg, 83%) as a 3:1 mixture of diastereoisomers.

Major diastereoisomer

<sup>1</sup>H NMR (δ, ppm) 7.52-7.57 (m, 2H, *H*-ar), 7.30-7.45 (m, 8H, *H*-ar), 6.05 (s, 1H, *CH*Ph), 4.56 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.37 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H, *CH*-2), 4.21-4.29 (m, 1H, *CH*-3), 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.53-3.61 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-6), 1.83-2.01 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-4, CH<sub>2</sub>-5).

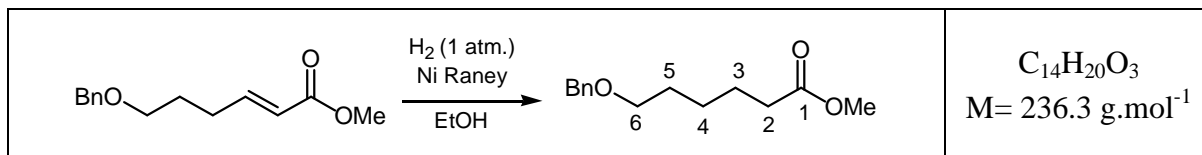
<sup>13</sup>C NMR (δ, ppm) 171.6 (C-1), 138.5, 136.3, 129.7, 128.4, 128.3, 127.7, 127.6, 126.9 (C-ar), 105.0 (CHPh), 80.8 (C-2), 78.8 (C-3), 73.0 (CH<sub>2</sub>Ph), 69.8 (C-6), 52.5 (OCH<sub>3</sub>), 30.5 (C-4), 25.9 (C-5).

IR (ν, cm<sup>-1</sup>, CDCl<sub>3</sub>) 3034, 2954, 2862, 1753 (C=O), 1454, 1438, 1408, 1365, 1290, 1215, 1091, 1027, 978.

MS (DI, CI, NH<sub>3</sub>) 251, 268, 357 (M+H<sup>+</sup>), 374 (M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>).

## Methyl 6-benzyloxyhexanoate

116



Ester **116** was obtained according to the general procedure described above from the benzyl alcohol **115** (114 mg, 0.49 mmol).

Yield: 78%

**$^1\text{H}$  NMR** ( $\delta$ , ppm) 7.30-7.45 (m, 5H, *H*-ar), 4.55 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 3.71 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 3.52 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ -6), 2.37 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ -2), 1.64-1.74 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ -3,  $\text{CH}_2$ -5), 1.42-1.50 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ -4).

**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\delta$ , ppm) 174.2 (C-1), 138.6, 128.4, 127.7, 127.5 (C-ar), 72.9 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 70.1 (C-6), 51.5 ( $\text{OCH}_3$ ), 34.1 (C-2), 29.5 (C-5), 25.8 (C-4), 24.8 (C-3). (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)

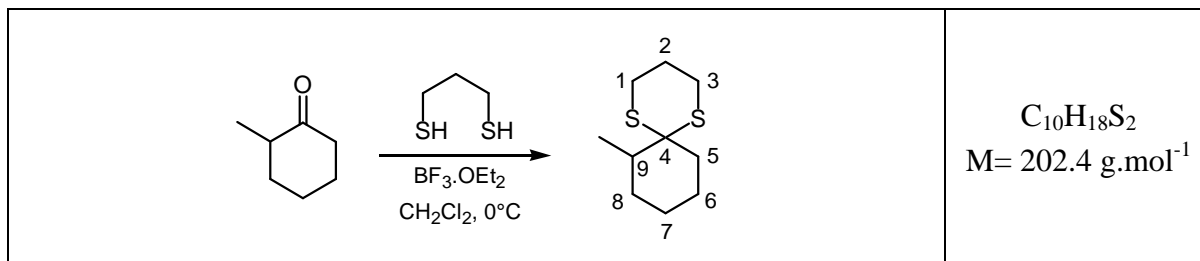
**IR** ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup>, CDCl<sub>3</sub>) 2947, 2863, 1731 (C=O), 1454, 1438, 1364, 1202, 1169, 1098.

**MS** (DI, CI, NH<sub>3</sub>) 205, 237 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), 254 ( $\text{M}+\text{NH}_4^+$ ).



## 7-Methyl-1,5-dithiaspiro[5.5]undecane

117



Reference: *Tetrahedron* **2002**, 58, 1697-1708.

A mixture of 2-methylcyclohexanone (365  $\mu\text{L}$ , 3.00 mmol), 1,3-propanedithiol (1.2 mL, 12 mmol, 4.0 equiv) and  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$  (150  $\mu\text{L}$ , 1.2 mmol, 0.4 equiv) in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL) was stirred for 1 hour at  $0^\circ\text{C}$ . The mixture was diluted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , quenched with a saturated aqueous  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  solution and extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether/ether 90:10) to afford the dithiane **117** (533 mg, 88%).

**$^1\text{H}$  NMR** ( $\delta$ , ppm) 3.15, 2.94 (ddd,  $J = 14.5, 11.7, 3.0$  Hz, 2H, **CH**-1ax, **CH**-3ax), 2.64-2.74 (m, 3H, **CH**-1eq, **CH**-3eq, **CH**-5ax), 2.06-2.11 (m, 1H, **CH**-2eq), 1.84-1.90 (m, 2H, **CH**-2ax, **CH**-9), 1.68-1.74 (m, 3H, **CH**-5eq, **CH**<sub>2</sub>-6), 1.54-1.65 (m, 3H, **CH**-7, **CH**<sub>2</sub>-8), 1.35-1.43 (m, 1H, **CH**-7), 1.24 (d,  $J = 3.7$  Hz, 3H, **CH**<sub>3</sub>-9).

**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\delta$ , ppm) 56.5 (C-4), 41.6 (C-9), 36.7 (C-5), 30.0 (C-6), 26.0 (C-2), 25.9, 25.0 (C-1, C-3), 24.9 (C-7), 22.7 (C-8), 17.4 (**CH**<sub>3</sub>-9).

**IR** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) 3037, 2960, 2932, 2863, 1455, 1400, 1363, 1311, 1239, 1212, 1131, 1145, 1109, 1071, 1028, 978.

**MS** (DI, CI,  $\text{NH}_3$ ) 203 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), 220 ( $\text{M}+\text{NH}_4^+$ ).